

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. G. Schoop

ZUR EPIDEMIOLOGIE DER PSEUDOTUBERKULOSE BEI MENSCH UND TIER

**(Serologische Typenbestimmung von Erregerstämmen
tierischer Herkunft)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Wolfgang Ziller
aus Berlin

Frankfurt am Main 1964

Aus dem Institut für Zoonosenforschung
an der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Direktor: Professor Dr. G. Schoop

ZUR EPIDEMIOLOGIE DER PSEUDOTUBERKULOSE BEI MENSCH UND TIER

**(Serologische Typenbestimmung von Erregerstämmen
tierischer Herkunft)**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von
Wolfgang Ziller
aus Berlin

Frankfurt am Main 1964



Dekan: Prof. Dr. J. Frey
Referent: Prof. Dr. G. Schoop
Koreferent: Prof. Dr. K.L. Radenbach
Tag der mündlichen Prüfung: 20. Juli 1964

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. S c h o o p
bestens für die freundliche Überlassung
des Themas und Herrn Dr. S t o l l
für die Ratschläge und die praktische
Unterstützung bei der Ausführung dieser
Arbeit danken.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

A. EINLEITUNG	1
B. LITERATURBESPRECHUNG	2
I. Geschichtliches	2
II. Systematische Einordnung	3
III. Die Pseudotuberkulose des Tieres	4
Epizootologie	8
IV. Klinik und Pathologie der menschlichen Pseudotuberkuloseerkrankung	10
1. Septisch-typhöse Verlaufsform	10
2. Enteritische Verlaufsform	12
3. "Appendizitische" Verlaufsform	13
a) Häufigkeit	13
b) Vorkommen	13
c) Pathologisch-anatomische Veränderungen	14
d) Klinisches Bild	18
e) Diagnostische Untersuchungen	20
f) Prognostische Bedeutung des Antikörpertiters	25
g) Besondere Verlaufsformen	26
h) Therapie	30
4. Epidemiologische Zusammenhänge aus klinischer Sicht	34
V. Weitere epidemiologische Betrachtungen	39

	Seite
C. EXPERIMENTELLER TEIL	44
Bakteriologische, serologische und immunologische Vorbemerkungen	44
<u>Bakteriologie</u>	44
1. Morphologische und physiologische Eigenschaften von Past. pseudo- tuberculosis	44
2. Kulturelle und biochemische Eigenschaften	45
<u>Serologie</u>	48
1. Typeneinteilung, Antigenaufbau und Antigenverwandtschaften	48
2. Eigenschaften der Antigene	51
3. Toxine	53
4. Serologische Untersuchungsmethoden	53
<u>Immunität</u>	55
1. Aktive Immunität	55
2. Allergische Reaktionen	56
<u>Vorversuche</u>	57
Herstellung der Testsera	57
a) Methodik	57
b) Ergebnisse	58
<u>Serologische Typenbestimmung</u>	59
a) Methodik	59
b) Ergebnisse	59
D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG	61
E. SCHLUSSÄTZE	64
F. LITERATURVERZEICHNIS	65
LEBENS LAUF	73
VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	74
EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	75

A. E I N L E I T U N G

In der Veterinärmedizin ist die durch *Pasteurella pseudotuberculosis* verursachte Erkrankung besonders bei Nagetieren schon lange bekannt.

Beim Menschen gilt der von Albrecht (1910) beschriebene Fall als das erste Beispiel einer Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* überhaupt.

In der Folge wurden vor allem Fälle der meist tödlichen septikämischen sowie der gutartigeren enteritischen Verlaufsform mitgeteilt.

Erst nachdem die Ätiologie der von Maßhoff (1953), Maßhoff und Dölle (1953) beschriebenen abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis durch Knapp (1954), Knapp und Maßhoff (1954) als eine durch *Past. pseudotuberculosis* verursachte Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose gesichert werden konnte, häuften sich die Beobachtungen besonders der "appendizitischen" Verlaufsform. Man kann bereits heute vermuten, daß sie keineswegs selten auftritt.

Auch im Raum Frankfurt am Main wurde eine Endemie beobachtet, bei der insgesamt 60 Personen mit größter Wahrscheinlichkeit an der gastro-enteritischen und der "appendizitischen" Verlaufsform erkrankten.

Da es sich bei der Pseudotuberkulose um eine *Zoonose* handelt, gab diese Infektion Anlaß, die im Institut für Zoonosenforschung der Universität Frankfurt (Main) gesammelten Stämme tierischer Herkunft auf ihre serologische Typenzugehörigkeit zu prüfen.

Seit der umfassenden Veröffentlichung von Knapp (1959) sind zahlreiche Beobachtungen von epidemiologischer, klinischer, bakteriologischer und pathologischer Seite gemacht worden.

Eine kurze, das Wesentliche zusammenfassende Darstellung unter Berücksichtigung der neueren Erkenntnisse ist Aufgabe des literarischen Teiles dieser Arbeit.

B. L I T E R A T U R B E S P R E C H U N G

I. G e s c h i c h t l i c h e s

Malassez und Vignal (1883/84) beschrieben eine ihrer Beobachtung nach durch kokkoide Bakterien hervorgerufene Infektion bei Meerschweinchen, die nach der Überimpfung eines käsigen Knotens eines an tuberkulöser Meningitis verstorbenen Kindes aufgetreten war, als "tuberculose zoogléique".

Ähnliche Beobachtungen veröffentlichte 1885/86 Eberth.

Zu dieser Zeit war ein Erreger, der die Veränderungen hervorrief, die pathologisch-anatomisch denen einer Tuberkulose entsprachen, noch nicht bekannt.

Erst Preisz (1894/96) wies den Zusammenhang zwischen den beschriebenen pathologisch-anatomischen Veränderungen und in Morphologie, Färbbarkeit, kulturellen wie tierexperimentellen Eigenschaften identischen Erregerstämmen nach. 1894/96 schlug er für dieses Bakterium in Anlehnung an Dor (1888) die Bezeichnung "Streptobacillus pseudotuberculosis" vor, während die Erkrankung selbst nach Pfeiffer "Pseudotuberculosis rodentium" heißen sollte.

Auch die heute noch in der Veterinärmedizin gebräuchliche Bezeichnung "Pseudotuberculosis ovis" und "Pseudotuberculosis murium" geht auf Preisz zurück.

In der Veterinärmedizin ist die Bezeichnung "Pseudotuberkulose" bis heute noch nicht klar als eine durch *Pasteurella pseudotuberculosis* hervorgerufene Erkrankung abgegrenzt, sondern wird auch für Krankheitsbilder gewählt, die durch *Corynebacterium pseudotuberculosis* ausgelöst werden.

II. Systematische Einordnung

Die systematische Einordnung von *Past. pseudotuberculosis* ist noch nicht vollkommen abgeschlossen.

Nach Bergey's Manual 1957 nimmt *Past. pseudotuberculosis* folgende Stellung ein:

Klasse: Schizomycetes N a e g e l i
Ordnung IV: Eubacteriales B u c h a n a n
Familie V: Brucellaceae N o m . N o v .
Gattung I: Pasteurella T r e v i s a n
Art: Pasteurella pseudotuberculosis P f e i f f e r

Der Gattung *Pasteurella* gehören an:

Past. multocida, *Past. septicaemiae*, *Past. haemolytica*,
Past. suispestifer, *Past. pestis*, *Past. pfaffii*,
P a s t . p s e u d o t u b e r c u l o s i s,
Past. tularensis und *Past. novicida*.

Die Einordnung von *Past. pseudotuberculosis* in die Familie der *Parvobacteriaceae* ist jedoch wahrscheinlich nicht als endgültig zu betrachten.

III. Die Pseudotuberkulose des Tieres

Im Zusammenhang mit der epidemiologischen Frage lenkt der Erreger der menschlichen Pseudotuberkulose, *Past. pseudotuberculosis*, als Zoonose verursachende Mikrobe die Aufmerksamkeit auf Verbreitung und Befall bei den frei lebenden und Haus- bzw. Laboratoriumstieren.

Geographische Verbreitung

Die durch *Past. pseudotuberculosis* hervorgerufene Erkrankung der Tiere ist weltweit verbreitet und scheint weder an geographische noch an klimatische Grenzen gebunden zu sein.

Hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit lassen sich über die einzelnen Länder keine sicheren Angaben machen.

Tierbefall und Tierpathogenität

Past. pseudotuberculosis zeigt ein breites Infektionsspektrum, in welchem wildlebende sowie domestizierte Tierarten - enzootisch oder epizootisch befallen - vertreten sind.

Dabei wurden Erkrankungen epizootischen Charakters bei Meerschweinchen, Feldmäusen, Maulwürfen und Truthähnen beschrieben. Enzootische Erkrankungen beobachtete man bei Kaninchen, Feldhasen, Ratten, Katzen, Hühnern, Enten, Schwänen, Tauben, Amseln, Dohlen, Sperlingen, Kanarienvögeln, Affen, Widdern und Schweinen. Sporadische Erkrankungen traten bei folgenden Tierarten auf: Pferd, Rind, Ziege, Schaf, Löwe, Nerz, Biber, Silberfuchs, Känguruh, Otter, Chinchilla und Hund.

Plankina (1961) berichtete über Erkrankungen bei *Marmota baibacina* (Murmeltierart).

Ulyanova (1961) gelang die Isolierung von *Past. pseudotuberculosis* unter anderem bei *Ixodes ricinus* (Holzbock, Zeckenart).

Hinsichtlich der pathologisch-anatomischen Organveränderungen bestehen keine grundsätzlichen Unterschiede bei den verschiedenen Tierarten. Ist der Krankheitsverlauf chronisch, treten tuberkelähnliche, verkäsende

Knötchen auf, die in der Leber und in der meist stark vergrößerten Milz, in den Nieren, in der Lunge und in den Lymphknoten als hirsekorn- bis haselnußgroße, rundliche, weißlichgelbliche Herdchen mit trockenkäsigem Inhalt gut erkennbar sind. Bei einer akuten Erkrankung beschränken sich die pathologisch-anatomischen Veränderungen meist auf Vergrößerung verschiedener Lymphknoten und der Milz.

Darmkatarrh ist oft vorhanden (Weidenmüller 1959).

Bei der Abhandlung der Tierpathogenität von *Past. pseudotuberculosis* soll das Meerschweinchen als Beispiel für die experimentelle und natürliche Infektion mit dem Erreger dienen.

Über die experimentelle Infektion beim Meerschweinchen teilt Thal (1954) folgendes mit: bei parentaler Verabreichung der Kulturen von *Past. pseudotuberculosis* erkranken und sterben die Meerschweinchen im allgemeinen während einer oder zwei Wochen. Der Zerlegungsbefund gibt dann das bei der Pseudotuberkulose übliche Bild wieder. Bei einem akuten Verlauf mit der durchschnittlichen Inkubations- und Krankheitsdauer von 4-6 Tagen liegt eine septikämische Verlaufsform mit akuter Splenitis und Lymphadenitis vor. Bei subakutem bis chronischem Verlauf mit der Inkubations- und Krankheitsdauer von 9-12 (oder mehr) Tagen magern die Tiere ab, und man findet die bei der Pseudotuberkulose üblichen Nekrosen bzw. Granulome in den verschiedenen Organen. Die Inkubations- und Krankheitsdauer ist je nach Infektionsmodus bei ein und demselben Stamm verschieden. Impft man nämlich Meerschweinchen von etwa gleichem Gewicht (250 - 300 g) intraperitoneal, so sterben sie schneller als nach subkutaner Impfung.

Bei der enteralen Aufnahme infizierten Futters tritt der Tod in etwa 7-15 Tagen ein. Es werden selten Prodromalsymptome beobachtet. Der Sektionsbefund zeigt die abdominelle Form, die bei der natürlichen Infektion beobachtet wird.

Besonders erwähnt sollen hier neuere Beobachtungen bei der intratrachealen und bei der oculären Infektion des Meerschweinchens werden.

Maßhoff (1962) beobachtete, daß - im Gegensatz zur mehrmaligen enteralen Infektion mit Sonden - die i n t r a - t r a c h e a l e Infektion stets angeht und nach spätestens 10 Tagen tödlich endet. -

Zunächst entsteht hierbei ein lokaler pulmonaler Prozeß mit schnell sich ausbreitenden, konfluierenden Herdpneumonien und einer sich bald einstellenden, häufig zur Empyembildung führenden Pleuritis. Außerdem tritt eine eitrige Entzündung der Bronchien und Bronchioli auf. Auch das Bindegewebe der betroffenen Organe ist stark mitbeteiligt im Sinne einer ausgeprägten Ödembildung mit anschließender herdförmiger zelliger Durchsetzung. Diese histiogene Reaktion im Interstitium wird als ein Sekundäreffekt gedeutet.

Die im Abflußbereich der Lungen liegenden bifurkalen Lymphknoten zeigen erst am 5. bis 6. Tag nach der Infektion das bekannte typische Bild der abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis. Damit ist ein Primärkomplex ausgebildet. - Nun ist auch das Stadium einer hämatogenen Generalisation erreicht. In ihrer Folge finden sich anderweitige Organveränderungen: knötchenförmige retikulumzellige und zum Teil leukozytenhaltige Infiltrate in der Milz, in der Leber Gruppennekrosen von Parenchymzellen. - Ferner lassen sich am 5.-6. Tag Agglutinine, allerdings mit sehr niedrigem Titer, nachweisen.

Über die i n t r a o c u l ä r e Infektion des Meerschweinchens mit Past. pseudotuberculosis berichtet Mollaret (1961):

Die Inoculation von Past. pseudotuberculosis bei Meerschweinchen durch Einträufelung in die Conjunctiva oder die Scarifikation der Cornea führt zu einer lokalen Erkrankung, der meistens eine vollständige Heilung folgt.

Mollaret hat ferner beobachtet, daß die Inoculation in die Camera aquosa zu einer Panophthalmitis führt, die mit dem Verlust des Auges endet.

Eine generalisierte Infektion wird nur ausnahmsweise durch diese verschiedenen Inoculationswege erreicht. Lediglich die subconjunctivale Injektion führt den Tod der Tiere herbei.

Hinsichtlich der natürlichen Infektion der Meerschweinchen lassen sich klinisch drei verschiedene Verlaufsformen unterscheiden: eine septikämische, die den Tod innerhalb 24-48 Std. herbeiführt, eine sogenannte klassische, bei der die Krankheitssymptome ganz fehlen oder uncharakteristisch sind. Der Tod tritt meistens in 10 bis 30 Tagen ein. Ferner gibt es noch eine dritte Verlaufsform, die sogenannte Drüsenform, die zu einer Entzündung der cervikalen und thorakalen Lymphknoten führen kann.

Pathologisch-anatomisch lassen sich ebenfalls verschiedene Verlaufsformen abgrenzen:

eine latente Form, die oft nur zu einer leichten Lungenentzündung mit unterschiedlich starker Hyperämie von Milz und Leber führt;

eine pleuropulmonale Form, bei der sich in der Lunge zahlreiche Herde verschiedener Größe finden; die Beteiligung der Pleura zeigt sich in einer ein- oder doppelseitigen Pleuritis mit Pseudomembranbildung und eitrigem Erguß. Es kann aber auch eine lobäre Pneumonie auftreten;

die am häufigsten auftretende abdominelle Verlaufsform. Im Vordergrund stehen hier Vergrößerung und Veränderung der mesenterialen Lymphknoten, insbesondere der Ileozökalgegend. - Aber auch Leber und Milz sind vergrößert und zeigen auf der Schnittfläche grauweiße

oder weißlichgelbliche Herde. Ein seröses, z.T. hämorrhagisches Peritonealexsudat vervollständigt den Sektionsbefund;

die hepatische Form, welche knötchenartige Veränderungen aufweist. Diese treten allein in der Leber und bisweilen noch in der Gallenblase auf.

Ein Teil der die Infektion überstehenden Tiere wird zu Dauerausscheidern.

E p i z o o t o l o g i e

Das epi- und enzootische Auftreten der Pseudotuberkulose weist jahreszeitlich ein Maximum in den naßkalten Wintermonaten auf. Das Angehen einer Infektion wird durch Nässe, Kälte und fehlendes Licht sowie durch ungesunde Ernährung gefördert. - Unterernährung, Erkältung, Haltungsmängel und Endoparasitenbefall begünstigen insbesondere bei Stalltieren jugendlichen Alters das Haften der Infektion (Weidenmüller 1959), wie überhaupt junge Tiere für die Infektion besonders empfänglich sein sollen.

Hinsichtlich der jahreszeitlichen Disposition teilt Ulyanova mit, daß Pseudotuberkuloseerreger bei den von ihr bakteriologisch untersuchten Tieren (insgesamt 20 000) meistens während der kalten Jahreszeit isoliert wurden.

Weidenmüller gibt für das jahreszeitlich gehäufte Auftreten bei Wildhasen folgende Erklärung: "In der freien Natur ist die Infektionsmöglichkeit mit P.p.r. (Past. pseudotuberculosis rodentium) vor allem dann groß, wenn sich die Wildhasen an wenigen Stellen zusammenfinden, wie dies gewöhnlich im zeitigen Frühjahr geschieht, wenn nahrungsbietende schneefreie Stellen noch selten sind. Erfahrungsgemäß ist zu dieser Zeit die Pseudotuberkulose bei Hasen am verbreitetsten."

Sporadische Erkrankungen werden aber auch unabhängig von erkennbaren jahreszeitlichen und meteorotropen Einflüssen beobachtet (Knapp 1959).

Über Eintrittspforte und Übertragungsmodus können bis heute noch keine sicheren Aussagen gemacht werden.

Von verschiedenen Autoren wird die perorale und somit die enterale Eintrittspforte des Erregers diskutiert (Pallaske 1933, Olt 1938, Thal 1954, Daniels 1961 u.a.); das Angehen einer peroral erfolgten Infektion scheint aber an die bereits erwähnten besonderen Faktoren gebunden zu sein.

Bei der Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* spielen sicher Keinträger und Dauerausscheider epizootologisch eine grosse Rolle.

Durch die Isolierung von *Past. pseudotuberculosis* bei *Ixodes ricinus* (Ulyanova) wird erneut die Frage der Übertragung des Erregers durch Zwischenträger aufgeworfen.

Knapp (1959) sieht eine befriedigende Klärung der Epizootologie der Pseudotuberkulose aber erst nach der Auf-
findung der biologischen Reservoirs von *Past. pseudotuberculosis* gegeben; nach Olt (1938) ist für die Nagetiere die Feldmaus Träger des Ansteckungsstoffes.

IV. Klinik und Pathologie der menschlichen Pseudo- tuberkuloseerkrankung

Verlaufsformen

Bisher sind drei Verlaufsformen der menschlichen Pseudotuberkuloseerkrankung bekannt:

1. die septisch-typhöse,
2. die enteritische,
3. die "appendizitische".

Die enterale Pseudotuberkulose unterscheidet sich von der septischen jedoch nur graduell (Maßhoff 1962).

Im allgemeinen wird es nicht möglich sein, die Pseudotuberkuloseerkrankung des Menschen nach ihrem klinischen Erscheinungsbild sicher zu diagnostizieren. Eine Abgrenzung aus dem Kreis der differentialdiagnostisch zu erwägenden Erkrankungen (Tularämie, Katzenkratzkrankheit, Lymphogranuloma inguinale usw.) ist im wesentlichen nur durch zwei Methoden möglich:

b a k t e r i o l o g i s c h durch den beweisenden,
aber selten erfolgreichen Erregernachweis,

s e r o l o g i s c h durch die Agglutinations-
reaktion.

1. S e p t i s c h - t y p h ö s e V e r l a u f s - f o r m

a) H ä u f i g k e i t

Infolge der geringen Zahl der Erkrankungen, die bisher zur Beobachtung kamen, ist ein Urteil über die Häufigkeit dieser Verlaufsform nicht möglich. Sicher entgehen viele Fälle infolge der uncharakteristischen Symptomatologie einer ätiologischen Klärung.

Bis 1959 wurden insgesamt 19 Fälle in der Literatur beschrieben.

b) Pathologisch-anatomisches Bild

Vor allem in Leber und Milz oder isoliert in einem der beiden Organe treten tumorförmige, knotige, abszedierende oder verkäsende, einzelne oder in großer Zahl nachweisbare Herde auf.

Witener sind Aszites, Zeichen einer ulzerierenden Enteritis oder Veränderungen der mesenterialen Lymphknoten. Der Erregernachweis gelingt in den meisten Fällen. Bei den von Konrath (1959) mitgeteilten drei Fällen verlief die bakteriologische Untersuchung aber ergebnislos.

c) Klinisches Bild

Im uncharakteristischen Prodromalstadium treten ein jäher Temperaturanstieg, Schüttelfröste, zum Teil starke Kopf-, Glieder- oder Gelenkschmerzen, ferner Appetitlosigkeit, rasche Gewichtsabnahme, Erbrechen, Diarrhöe oder Obstipation auf.

Klinische Befunde sind an Leber und Milz in Form von Vergrößerungen zu erheben. Ein Ikterus weist auf die Lebererkrankung hin; aber auch Herz und Nieren sind bisweilen mitbeteiligt. Ergüsse in den verschiedenen Körperhöhlen, Bronchitis oder Bronchopneumonien können auftreten. - Auch appendizitische Symptome wurden beobachtet.

Prognose: ohne Therapie endet die schwere Erkrankung meist nach 10-20 Tagen tödlich, nachdem ein Koma vorausgegangen war. Bisher wurden nur zwei gutartige Fälle dieser Verlaufsform beschrieben.

d) Therapie

Sichere Aussagen über den Wert der Chemotherapie bei der septischen Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose sind aus den bei a) erörterten Gründen unmöglich.

2. Enteritische Verlaufsform

a) Häufigkeit und Vorkommen

Diese Verlaufsform wurde bisher ebenfalls selten beobachtet und nur serologisch nachgewiesen, während histologische und bakteriologische Befunde bislang noch nicht gesichert werden konnten.

19 Fälle wurden in der ausgewerteten Literatur beschrieben.

Im allgemeinen wird die enteritische Verlaufsform nur bei Erwachsenen gefunden. Kuhlmann und Herrmann (1955) sehen in ihr die erst im Erwachsenenalter auftretende larvierte chronische Verlaufsform der Pseudotuberkulose, bei der die Darminfektion wahrscheinlich bereits in der Jugend zustande gekommen sei.

b) Klinisches Bild

Uncharakteristische Allgemeinerscheinungen wie Fieber, Kopfschmerzen und Appetitlosigkeit sowie schwer lokalisierbare Beschwerden im Bauchraum, Diarrhöe und mitunter Erbrechen sind die vieldeutigen Symptome dieser Verlaufsform. Den Krankheitszeichen einer akuten, subakuten oder chronischen Enteritis oder Gastroenteritis können klinische Beschwerden, die zu einer Appendizitis-Verdachtsdiagnose führen, vorausgehen oder folgen. Die Patienten befinden sich häufig in einem schlechten Allgemeinzustand.

Bedeutung bei der Diagnosestellung soll die Röntgenuntersuchung des Ileumbereichs haben (Kuhlmann und Isebarth 1954). Hier ließen sich spezifische und unspezifische Schwellungszustände der größeren in der Darmwand liegenden Lymphfollikelaggregate nachweisen und durch Andrücken der kontrastreichen Dünndarmschlingen an die Lymphknoten Pelotteneffekte erzielen. Ein für die Lymphadenitis mesenterialis charakteristisches Dünndarmbild wird schließlich in den gestreckten Faltenbergen, die einen drahtspiralenartigen Eindruck hervorrufen, gesehen. Die befallenen Darmabschnitte seien

gasgebläht und die Dünndarmschlingen schlecht und meist nur unter Schmerzen beweglich.

Prognose: die Erkrankung verläuft meistens chronisch. Da keine Todesfälle bekannt geworden sind, darf ein gutartiger Verlauf auch ohne Chemotherapie angenommen werden. Offenbar können sich die Beschwerden aber über lange Zeiträume erstrecken.

c) Therapie

Gute therapeutische Erfolge sollen bei Tetracyclin-Behandlung erzielt worden sein (Kuhlmann u. Herrmann).

3. "Appendizitische" Verlaufsform

a) Häufigkeit

In dem Zeitraum von 1959-1961 wurden allein im französischen Schrifttum über etwa 38 Fälle von "appendizitischer" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose berichtet.

Bei einer systematischen Erforschung aller Fälle von Lymphadenitis mesenterialis ist wahrscheinlich mit einer wachsenden Zahl von Beobachtungen zu rechnen.

b) Vorkommen

Die "appendizitische" Verlaufsform zeigt drei Eigentümlichkeiten: es besteht eine ausgesprochene Alters- und Geschlechtsdisposition und es wird eine jahreszeitlich bedingte Häufung der Erkrankungen festgestellt.

Die Kurve der Altersverteilung zeigt bei 117 von Knapp (1959) ausgewerteten Fällen Gipfel zwischen dem 5.-7. und 9.-15. Lebensjahr. Mollaret (1960) berichtete von 30 Fällen, unter denen 23 das Bild der "appendizitischen" Verlaufsform boten.

Es erkrankten Kinder im Alter von 3-17 Jahren.

Vorwiegend handelt es sich also um eine Erkrankung des Kleinkind- und Schulalters sowie der Adoleszenz.

Das männliche Geschlecht ist zahlenmässig stärker beteiligt. Dabei muß aber zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch der Fehler der kleinen Zahl berücksichtigt werden.

Knapp (1959) teilte mit, daß 61,5% seiner Fälle im Winterhalbjahr bzw. 55,5% in den Monaten November bis Februar beobachtet wurden. - Auch hier bleibt eine statistische Sicherung noch der Zukunft vorbehalten.

Es soll an dieser Stelle jedoch auf die *Analogie zur Epizootologie der Tiere*, die an Pseudotuberkulose erkranken, hingewiesen werden. Ihr kommt für *Past. pseudotuberculosis* als Zoonose verursachenden Erreger besondere Bedeutung zu.

c) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Die pathologischen Veränderungen manifestieren sich am häufigsten an den Lymphknoten des Ileozökalwinkels, an den mesenterialen Lymphknoten sowie am distalen Ileum und am Zöcum.

Die grundlegenden pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Maßhoff und Dölle (1953) und Maßhoff (1953) zeigten entzündlich veränderte Lymphknoten bis zu teilweise walnußgröße. Die Vergrößerungen können einzelne Lymphknoten betreffen oder es bilden sich Konglomerate, die dann ein tumorartiges Bild hervorrufen.

Sie können durch die Bauchdecke hindurch tastbar werden.

Die mesenterialen Lymphknoten erstrecken sich einerseits bis an die Mesenterialwurzel, andererseits können sie auch die Arkadengefäße des Zökums begleiten und an diesen subserös seitlich und hinten bis zum Colon ascendens reichen (Edelhoff 1961). Sind die Lymphknoten der Adenitis mesenterica zahlreich, so unterscheidet man gewöhnlich zwei Lymphknotenketten; eine im Mesocolon ascendens, die andere ist mesenterialer Begleiter über die 4-5 letzten Zentimeter des Ileums ("*mésentérique satellite des 4 ou 5 cm terminaux de l'iléon*") (Destombes u. Mollaret 1960).

M a k r o s k o p i s c h : auf der Schnittfläche finden sich meist große Follikel, daneben auch kleinste, punktförmige weißlichgelbliche Flecken oder Abszesse.

H i s t o l o g i s c h : Maßhoff (1953) sah die histologischen Veränderungen an den Lymphknoten als stets umschriebene Einzelherde. Dabei können die Wucherungen rein retikulozytär oder mit wechselnd starker leukozytärer Durchmischung sein. Außerdem werden zahlreiche zum Teil ausgedehnte Nekrosen und Erweichungen im Innern der retikulo-leukozytären Infiltrate beobachtet.

Das Bild der Nekrose sei durch eine regressiv bedingte Kernpolymorphie gekennzeichnet; die Kerne im Innern der Nekrose zerfallen in dichte und intensiv basophile Bröckel, wodurch Vielkernigkeit vorgetäuscht werden könne.

Auch das Zytoplasma dieser Zellen sei ebenso mannigfaltig abgewandelt.

An die größeren Nekrosen schließe sich ein Granulationsgewebe an, das vorwiegend aus Retikulumzellen, großen Mononukleären und Plasmazellen bestehe, von eosinophilen Granulozyten durchsetzt sei und reichlich gesproßte Kapillaren enthalte. Dieses Granulationsgewebe sei von einem hyperplastischen lymphoretikulären Gewebe umgeben.

Das feingewebliche Bild bietet bei vollausgebildeten Veränderungen in der Mitte des granulomatösen Gewebes folgenden Aufbau (Leger und Geyer 1959 zitiert unter Girard et al. 1959):

Eine ziemlich ausgedehnte Zentralzone, die durch eine Häufung entzündlicher, veränderter Elemente ("pullulation d' éléments inflammatoires altérés"), unter ihnen zahlreicher segmentkerniger Granulozyten (polynucléaires"), gebildet wird. -

Ein Kranz von Histiozyten und Epitheloidzellen sowie einige mehrkernige Riesenzellen, die an die Langhansschen Riesenzellen erinnern.

In der Peripherie findet sich "lymphoides" Gewebe ("tissus lymphoides"), das mehr oder weniger in das Parenchym des Lymphknotens übergeht.

Es handelt sich also um eine besondere morphologisch abgegrenzte Form einer mesenterialen Lymphadenitis.

Diese histologischen Veränderungen sind als charakteristisch für eine abszedierende retikulozytäre Lymphadenitis pseudotuberkulöser Ätiologie zu werten. Spezifisch beweisend sind sie nicht. Vielmehr kann die Diagnose nur unter Hinzuziehung bakteriologischer und serologischer Untersuchungsmethoden gegenüber abszedierenden retikulozytären Lymphadenitiden anderer Ätiologie (differential-diagnostisch: Tularämie, benigne Viruslymphadenitis, Lymphogranuloma inguinale, Filzerkrankungen u.a.) gesichert werden.

Über die histologischen Veränderungen der Darmwand teilt Maßhoff (1962) folgendes mit:

"Das (den veränderten Lymphknoten) tributäre Darmgebiet scheint hingegen bei einem Teil der Fälle zum Zeitpunkt der Operation unverändert zu sein, während bei anderen Fällen die Serosa des Ileozoekalgebietes als ödemisiert und gerötet und die Wand des distalen Ileum und des Zoekum als verdickt und versteift angegeben werden... Neben einer diffusen Ödematisierung und einer gemischt-zelligen entzündlichen Infiltration aller Verschiebschichten zeigt das distale Ileum gewöhnlich mit scharfer Grenze gegen die Valvula Bauhini, manchmal aber auch auf das Zoekum und die Appendix übergreifend, eine erhebliche Hyperplasie des follikulären Apparates mit einer pleomorphen Zellvermehrung im lymphoretikulären Gewebe und multiple, meist kleine Verschorfungen und Geschwüre in der Schleimhaut, die mitunter mit bloßem Auge wegen der Ödembedingten Reliefabwandlung der Mukosa kaum zu erkennen sind. In dem derart entzündlich abgewandelten Ileum lassen sich ebenso wie in der

Appendix in allerdings unregelmässiger Verteilung und meist nur in geringer Zahl im Bereich der solitären oder aggregierten Follikel jene für den Lymphknoten charakteristischen knötchenförmigen, abszedierenden retikulozytären Infiltrate finden. Das letztgenannte typische Entzündungsprodukt ist öfters auch in den Appendices solcher Fälle gesehen worden, bei denen nur Wurmfortsatz und Lymphknoten entfernt wurden."

P a t h o g e n e s e :

Die Pathogenese dieser Wandläsionen des distalen Ileum sowie des Zoekum ist noch nicht sicher geklärt. Es stehen sich zwei Ansichten gegenüber:

Graber und Knapp (1955) sehen in den Darmwandveränderungen zusammen mit der regionären Lymphadenitis einen Primärkomplex. Dabei wäre das präzoekale Ileum der Infektionsort.

Konrath (1959) und Maßhoff (1962) vermuten eher eine Beziehung zur Pathogenese des Typhus. Dabei führt Maßhoff aus, daß die auffällig starke, von den Retikulumzellen ausgehende Zellvermehrung und Zellumwandlung im Follikelapparat des distalen Ileum wahrscheinlich unter Mitwirkung eines Antigen-Antikörper-Mechanismus entstanden sei. - Eine weitere Gemeinsamkeit zwischen Typhus und Pseudotuberkulose erblickt Maßhoff möglicherweise im Auftreten von infektiösen Granulomen, die erfahrungsgemäß eine Sensibilisierung zur Voraussetzung hätten.

Für die Rolle einer Antigen-Antikörperreaktion sprechen auch die Beobachtungen, die Goret et al. (1957) im Tierexperiment machten: wiederholte Zuführungen virulenter Kulturen von *Past. pseudotuberculosis* führten den raschen Tod der Meerschweinchen oder das Auftreten von chronischen Läsionen herbei, die den bei der natürlichen Krankheit gefundenen vergleichbar sind. Aus diesen Feststellungen wird das Auftreten einer spezifischen Allergie in der Pathogenese der Infektion gefolgert.

d) K l i n i s c h e s B i l d

Typisch für die "appendizitische" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose ist die Krankenhauseinweisung unter der Diagnose "akute Appendizitis". Selten wurde die Diagnose "subakute" Appendizitis gestellt. Im Vordergrund der a k u t e n klinischen Erscheinungen (siehe auch Seite 42) stehen zum Teil sehr heftige Schmerzen des rechten Unterbauches. Es findet sich die gesamte geläufige Symptomatik der akuten Appendizitis wieder. Sie wird begleitet durch gastroenteritische Symptome: Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Diarrhöe oder Obstipation. Die Temperaturerhöhung kann selten einmal 40°C erreichen und liegt häufig zwischen 38°C und $38,5^{\circ}\text{C}$. Auch die Pulsfrequenz ist entsprechend dem Fieber erhöht.

Die Vermutungsdiagnose einer Adenitis mesenterica pseudotuberkulöser Ätiologie kann nach Arnulf (1960) und Vincent und Darsy (1961) aus drei Hauptmerkmalen gestellt werden:

- dem Fehlen jeder "contracture",
- dem paraumbilicalen Sitz des Schmerzes,
- der sicheren Wahrnehmung einer Masse,
die einer Adenopathie entspricht.

Edelhoff (1961) fand bei der Auswertung seines Materials eine auffallend geringe Differenz zwischen rektaler und axillärer Temperaturmessung. Dabei werde bekanntlich eine hohe Differenz als Zeichen einer Appendizitis angesehen, da sie möglicherweise Ausdruck einer örtlich beschränkten Entzündung im Dickdarm sei.

Die Blutsenkung soll im Gegensatz zur Appendizitis beschleunigt sein. Das Blutbild zeigt eine Leukozytose.

Bei der Unsicherheit der diagnostischen Abgrenzung gegenüber der akuten Appendizitis wird in jedem Fall eine Operation erforderlich sein, um eine Verknennung dieser gefährlichen Erkrankung zu verhindern.

"Droht im Verlaufe einer gesicherten Pasteurellose-Erkrankung ein I l e u s , der infolge mechanischer

Passagebehinderung durch die Lymphknotenkonglomerate auftreten kann, wird man sich zu einer abwartenden Haltung entschließen. Es scheint eine der Eigentümlichkeiten der abszedierenden retikulohistiozytären Lymphadenitis zu sein, daß sich selbst große Lymphknotenabszesse spontan und ohne jegliche Behandlung zurückbilden. Aus den gleichen Überlegungen wird man bei einer Laparotomie, bei der man auf ausgedehnte ileocecale Lymphknotenpakete stößt, nur dann einen radikalen Eingriff (Ileocecalresektion) wie im Fall Graber vornehmen müssen, wenn bereits Stenoseerscheinungen und Darmwandschädigungen vorliegen ... Ist eine akute Appendicitis klinisch sicher, darf ein positiver Antikörpernachweis (gegen Past. pseudotuberculosis) die Operationsindikation nicht beeinflussen" (Kämmerer und Fuchs 1960).

Über das Verhalten bei unklaren rechtsseitigen Bauchbeschwerden und positiv ausgefallener Agglutination auf Past. pseudotuberculosis sind die Meinungen geteilt: Im Gegensatz zu Kämmerer und Fuchs nimmt Edelhoff hierzu folgende Haltung ein: bei unklaren rechtsseitigen Bauchbeschwerden und positiv ausgefallener Agglutination solle nicht auf die Operation verzichtet werden, da eine Appendektomie bei der Pseudotuberkulose nicht schaden könne, sich eine Pseudotuberkuloseerkrankung aber einmal mit einer "echten" Appendizitis kombinieren könne, andererseits die Gefahren einer unterlassenen oder zu späten Appendektomie auch im Zeitalter der Antibiotika zu groß seien. -

Entschließt man sich dann zur Operation, so zeigten sich im Falle einer Erkrankung mit Past. pseudotuberculosis nicht die vermuteten Veränderungen im Sinne einer akuten Appendizitis, sondern es bietet sich dem Operateur das weiter oben beschriebene pathologisch-anatomische Bild dar. Die Appendix weist häufig keine entzündlichen Zeichen auf. Sie kann aber ebenfalls an der Entzündung beteiligt sein.

Im weiteren Verlauf nimmt die Erkrankung in der Regel eine gutartige Entwicklung. Es sind aber mehrere gesondert abgehandelte Fälle in der neueren Literatur beschrieben worden, die bei der prognostischen Beurteilung zu einer gewissen Vorsicht mahnen. Meist ist der postoperative Verlauf aber komplikationslos. Auch ohne besondere chemotherapeutische Maßnahmen ist eine schnelle Entfieberung und allgemeine Besserung häufig beobachtet worden.

In der postoperativen Phase finden somit folgende Punkte sorgfältige Beachtung:

- der Stuhlgang wegen der Gefahr eines Ileus,
- die Normalisierung von Temperatur und Puls,
- die Beschwerdefreiheit des Abdomens. Bei Durchbruch des Lymphknotenabszesses durch die Kapsel besteht die Gefahr einer Peritonitis.
- der Rückgang des Antikörpertiters, der eine prognostische Bedeutung besitzt, unterhalb des Grenztiters.

e) Diagnostische Untersuchungen

Wird bei der Operation der typische Befund der entzündlich veränderten, geschwellenen und vergrößerten Lymphknoten des Ileozoekalwinkels angetroffen, so soll man einen bis zwei Lymphknoten entnehmen. Die Lymphknoten dürfen aber nicht aus der Masse der entzündlich veränderten Lymphknoten oder aus einem Konglomerat entnommen werden, weil damit eine neue Schädigung gesetzt würde. Vor der Entnahme des Lymphknotens erfolgt sorgfältige Abbindung am Hilus (Arnulf 1960; Vincent und Darsy 1961).

Der Fixierung des entnommenen Lymphknotens geht die Anlegung einer Kultur voraus oder es wird die eine Lymphknotenhälfte in steriler, physiologischer Kochsalzlösung

konserviert. Sind Testseren vorhanden, so kann bei Wachstum der Kultur gleich eine Typenbestimmung auf dem Objektträger vorgenommen werden.

In den meisten Fällen bleibt die Kultur aber steril: Knapp (1959) berichtet über 117 am Hygiene-Institut Tübingen untersuchte und ausgewertete Fälle, bei denen insgesamt 20mal der Erregernachweis gelang.

Ein Teil des entnommenen Lymphknotens wird fixiert dem Pathologen zur Stellung einer histologischen Diagnose übersandt.

Erweist sich der Befund als typisch im Sinne der abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis (Maßhoff), gilt das oben über die Differentialdiagnose Gesagte. -

Bisweilen zeigt das histologische Bild aber vollkommen u n c h a r a k t e r i s t i s c h e Veränderungen.

Zur Sicherung der Diagnose steht schließlich noch eine verlässlichere Untersuchungsmethode zur Verfügung: die A g g l u t i n a t i o n s r e a k t i o n .

Der spezifische Antikörpernachweis sollte auch bei den Fällen geführt werden, bei denen der Erreger gezüchtet werden konnte, denn die Antikörper sind Ausdruck der aktiven Auseinandersetzung des Organismus mit den Krankheitserregern.

Stämme vom serologischen Typ I werden am häufigsten nachgewiesen.

Bei der Agglutinationsreaktion sind verschiedene Besonderheiten beobachtet worden:

- Am sichersten gelingt der Antikörpernachweis bei ausschließlicher Verwendung von Lebendantigenen.
- Es sind Mitreaktionen der verschiedenen Typen von Past. pseudotuberculosis möglich (Mollaret 1960). Nicht jedes Antigen ist geeignet, da Past. pseudotuberculosis zur Spontanagglutination neigt.

- Der negative Ausfall einer Agglutinationsreaktion gegen Past. pseudotuberculosis ist nicht ohne weiteres relevant: es müssen dann mehrere Stämme des gleichen Typs verwandt werden, um den Stamm mit der stärksten Agglutinabilität herauszufinden, der in seiner Antigenstruktur dem homologen Stamm am nächsten kommt. - Ausserdem sollte bei negativem Ausfall das Zonenphänomen oder das Vorhandensein blockierender Antikörper berücksichtigt werden (J. Schmidt 1959).

Da bei der serologischen Tularämie-Diagnostik ebenfalls blockierende Antikörper bei Benutzung eines üblichen Antigens im Röhren-Reihen-Test falsche negative Ergebnisse vortäuschen können (Flamm und Wiedermann 1960), wurde von diesen Autoren auf die Bedeutung des Objektträger-Schnelltestes hingewiesen, der in seinem quantitativen Ansatz sehr rasch Aufschluß darüber gäbe, ob und in welchem ungefähren Titer in einem Blut oder Serum Tularämie-Antikörper enthalten sind und praktisch nicht durch blockierende Antikörper gehemmt würde; auch in den Sera, welche inkomplette Antikörper enthielten, würden bei Verwendung genügend konzentrierter Bakterienantigene durch deren Überschuß die inkompletten Antikörper gebunden, und die dann freigewordenen Agglutinine riefen die Bildung von Agglutinaten hervor. Vielleicht gewinnt dieses Verfahren auch in der Serodiagnostik der menschlichen Pseudotuberkulose zur primären Orientierung am Krankenbett eine besondere Bedeutung.

Bei einem gewissen Teil der Fälle wird der Agglutininachweis nicht gelingen. Hier liegt vielleicht eine fehlende oder verzögert ein-

setzende Antikörperbildung vor. Bei insgesamt 17 Fällen von gesicherter Pseudotuberkulose, die Böttger (1962) mitteilte, verliefen in 11 Fällen die serologischen Untersuchungen negativ.

- Bei einem positiven Ausfall der Agglutinationsreaktion tritt die Frage des Grenztiters auf. Von Knapp (1956) wurde kein Grenztiter, der das Vorliegen einer Infektion beweisen sollte, festgelegt. Kuhlmann und Herrmann (1955) sahen bei Patienten mit unklaren Darmerkrankungen Agglutinin-titer von 1:40 mit Past. pseudotuberculosis als verdächtig und von 1:80 für eine Pseudotuberkulose als beweisend an. Braun und Müller (1957) stellten bei 18 von 101 Kindern mit unklaren Magen-Darmbeschwerden unspezifische Agglutinin-titer bis 1:40 und in zwei Fällen bis 1:80 der Serumverdünnungen fest. Hecker (1957) berichtet von Titern zwischen 1:20 bis 1:80 bei 7 Patienten, deren mesenteriale Lymphknoten das histologische Bild einer durch Past. pseudotuberculosis verursachten abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis boten.

J. Schmidt (1959) beobachtete einen Agglutinin-titer von 1:40 bei einem gesunden Menschen. Er sieht in einem positiven Ergebnis dieser Art keinen Beweis für eine zum Zeitpunkt der Untersuchung bestehende, durch Past. pseudotuberculosis hervorgerufene Erkrankung, sondern zunächst lediglich einen Hinweis auf eine stattgefundene Infektion, die auch in Form der latenten Durchseuchung erfolgt sein und längere Zeit zurückliegen kann. Schmidt weist weiter auf möglicherweise auftretende katamnestiche Reaktionen hin, die hier zu Täuschungen führen können.

J. Schmidt hält einen Titer von 1:160 beweisend für das Vorliegen einer Infektion mit Past. pseudotuberculosis unter dem Vorbehalt, daß im weiteren Verlauf ein Titeranstieg bzw. ein Titerabfall festgestellt wird und die Auswertung der serologischen Ergebnisse in Verbindung mit dem klinischen Krankheitsbild vorgenommen wird.

Ein Titer von 1:80 wird als verdächtig angesehen und sollte Anlaß zu weiteren Serumuntersuchungen geben.

- Nur ein positiver Ausfall der Agglutinationsreaktion gegenüber den Typen I, III und V ist spezifisch für eine Infektion mit Past. pseudotuberculosis. Ergibt die Agglutinationsreaktion einen positiven Ausfall gegenüber Stämmen der Typen II und IV, so müssen Absättigungsversuche mit der Salmonella-B-Untergruppe bzw. der Salmonella-D-Untergruppe durchgeführt werden.

Weitere Methoden zur Sicherung der Diagnose einer menschlichen Pseudotuberkulose sind:

die H ä m o k u l t u r , die Knapp bei insgesamt 14 Fällen mit erfolgreichem Erregernachweis zweimal gelang;

die K o p r o k u l t u r , die bisher erst in einem Fall positiv ausfiel. Daniels (1961) untersuchte die Stühle von 5 Patienten, die an der "appendizitischen" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose erkrankt waren, durch Beimpfung von Desoxycholat-Citratagar-Platten (Difco B 274) mit einer 0,85%igen NaCl-Suspension von Faeces. Die Platten wurden 5 Tage lang bis 22° C inkubiert. Bei einem 25jährigen Patienten konnte er am

5. und 6. Tag post operationem einen Stamm vom Typ I A isolieren. Alle späteren Proben waren negativ.

Die Anwendung von Antibiotika wird den Erregernachweis aus den Faeces nach der Operation im allgemeinen unmöglich machen;

die I n t r a d e r m o r e a k t i o n : über diese sind die Meinungen geteilt: Bonnet et al. (1961) berichten, daß niemals falsche positive Ergebnisse beobachtet worden seien. Es mache jedoch Schwierigkeiten, den Zeitpunkt des Auftretens der Intradermoreaktion festzulegen. Meistens sei die Reaktion in den Wochen, die der Operation folgen, positiv. Diese Autoren stellen auch einen Zusammenhang zwischen dem Fehlen von Lymphknotenabszessen und dem negativen Ausfall der Intradermoreaktion, wie er bei anderen Infektionen festzustellen sei, zur Diskussion.

Dagegen hat Knapp (1959) bei Patienten mit der "appendizitischen" Verlaufsform unter Anwendung verschieden konzentrierter Antigenchargen keine Hautreaktionen beobachten können, oder die Patienten zeigten eine gleiche Reaktionsstärke wie gesunde Kontrollpersonen.

f) P r o g n o s t i s c h e B e d e u t u n g d e s A n t i k ö r p e r t i t e r s

(Knapp 1956; J. Schmidt 1959; Mollaret 1960)

Bei den von J. Schmidt beschriebenen Krankheitsfällen war bei gutartigem und komplikationslosem Verlauf von 2 - 3 Wochen post operationem noch ein Anstieg des Antikörpertiters zu verzeichnen. Dann setzte ein mehr oder weniger rascher Abfall ein, der in einigen Fällen bis auf Werte unterhalb des Grenztiters verfolgt werden konnte.

Mollaret teilt die Beobachtung der Verzögerung des Abfallens des Agglutinititers bis auf 1 - 4 Monate nach dem Krankheitsbeginn mit. Diese Verzögerung sei proportional der Höhe des Titers, der vorher erreicht wurde.

Solche serologischen Verlaufskurven, die auch im Einklang mit klinischer Beschwerdefreiheit stehen, ließen auf eine völlige Ausheilung schließen.

Fälle, die postoperativ rasch symptomatenfrei würden, jedoch einen gleichbleibenden oder sogar ansteigenden Titer erkennen lassen, seien dagegen als nicht völlig ausgeheilt zu betrachten und sorgfältig zu beobachten.

Sander (1958) berichtet zum Beispiel von einem 28jährigen diabeteskranken Mann, bei dem am 33. Tage nach der Operation ein Rückfall auftrat. Der Agglutininintiter zeigte folgendes Verhalten:

am 2. Tag post operationem 1 : 1280,
am 25. Tag p.o. 1 : 160,
zum Zeitpunkt des Rückfalls erfolgte ein
Anstieg des Titers auf 1 : 640.

Hieraus ergibt sich, daß eine mehrmalige Kontrolle des Agglutininintiters notwendig ist. Die erste Blutentnahme wird am besten während der Operation, die das typische Bild einer abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis (Maßhoff) bietet, vorgenommen, bei klinischer Besserung schließlich zum Zeitpunkt der Entlassung und in einer Nachuntersuchung, die Mollaret etwa am 90. Tag nach der Operation durchführte.

g) B e s o n d e r e V e r l a u f s f o r m e n
Girard et al. (1959) teilen einen interessanten Fall mit: bei einem 4 Jahre alten Jungen, der an einer bis auf einen Fiebertückfall nach dem 30. Tag p.o. typischen gutartigen "appendizitischen" Verlaufsform erkrankt war, wurde vor der Entlassung eine Lungenaufnahme angefertigt. Sie zeigte "au niveau du thorax une ombre en cheminée para-trachéale droite". Diese Verschattung werfe die Frage nach einer mediastinalen Adenopathie analoger Natur der mesenterialen Adenopathie auf, zumal eine kutane Tuberkulinreaktion negativ ausgefallen war.

Während bei der "appendizitischen" Verlaufsform das Hauptgewicht der pathologischen Veränderungen auf den mesenterialen Lymphknoten liegt, verlagert es sich bei

den folgenden atypischen Fällen auf V e r ä n d e -
r u n g e n i m D a r m w a n d b e r e i c h .

Mollaret (1960) berichtet über einen 17jährigen Jungen, der an der "appendizitischen" Verlaufsform erkrankt war. Auf die erste Operation folgte eine zweite, nachdem ein Darmverschluß aufgetreten war. Es zeigte sich, daß $2/3$ des Dünndarms von schorfigen (nekrotischen) Platten (plaques de sphacèle) bedeckt waren. Mehrere unter ihnen perforierten bei der geringsten Berührung. Eine breite Resektion des Dünndarms wurde vorgenommen.

Wegen einer auftretenden Dünndarmfistel entschloß man sich zur dritten Operation, bei der wiederum schorfige Dünndarmstellen aufgedeckt wurden. Es erfolgte eine sparsame Resektion des Dünndarms.

Kurz nach dieser Operation entstand eine neue Dünndarmfistel, an der der Patient wenige Tage darauf starb. Dieser tödliche Ausgang trat ein, obwohl der Kranke während des gesamten Krankheitsverlaufes Penicillin, Streptomycin und Terramycin erhielt.

Mollaret erwähnt einen Fall von intestinaler Invagination im Verlaufe einer Lymphadenitis mesenterialis, deren pseudotuberkulöse Ätiologie gesichert werden konnte.

Baron et al. (1961) berichteten ebenfalls ausführlich über einen Fall von intestinaler Invagination bei einer Lymphadenitis mesenterialis acuta, an der ein Junge von $8\frac{1}{2}$ Jahren erkrankt war. Der Erreger konnte aus einem Lymphknoten isoliert werden. Den auslösenden Faktor für die Invagination sahen die Autoren in der voluminösen Adenopathie.

14 Tage p.o. trat ein Rezidiv auf, das aber nach 3 Tagen spontan zur Heilung kam.

Da die Verschlechterung des Befindens bei der ersten Intradermoreaktion nach zwei und bei der zweiten Intradermoreaktion nach einem Tag auftrat, wird ein Zusammenhang diskutiert.

Therapeutisch wurden Penicillin, Streptomycin und Terramycin verabreicht; nach 8 Tagen war das Kind fieberfrei bis zu dem erwähnten Rückfall.

Einen weiteren schwer verlaufenden Fall veröffentlichten Favre et al. (1960).

Ein 12jähriger Junge wurde mit der Diagnose "akute Appendizitis" ins Krankenhaus eingewiesen. Der Untersuchungsbefund bestätigte die Diagnose und eine Laparotomie wurde vorgenommen. Es fand sich eine typisch entzündete Appendix, die entfernt wurde, aber keine Lymphadenopathia mesenterialis.

Nach schneller Entfieberung und allgemeiner Besserung wurde der Patient am 7. postoperativen Tag entlassen. Einen Tag darauf erfolgte Wiederaufnahme wegen Schwäche und Fieber ($39,4^{\circ}\text{C}$).

Wenige Tage darauf führte man die zweite Operation durch, um einen eventuellen Perizoekalabszeß zu suchen. Bei der Operation wurden multiple Mikroadenopathien sowie eine streng lokalisierte ileozokale Erkrankung mit einer punktförmigen Perforation des Zokums entdeckt.

Postoperativ hatte der Kranke vorübergehend wieder normale Stühle. Wenige Tage darauf kam es aber zu Sodbrennen und Erbrechen. Das Abdomen war aufgebläht. Röntgenologisch wurde ein tiefsitzender Verschuß des Dünndarms festgestellt. Es trat dann eine röntgenologisch erfaßbare weitere Erschwerung der Dünndarmläsionen ein. Man entschloß sich zur dritten Operation, bei der sich folgende Veränderungen nachweisen ließen: eine Vermehrung der Adenopathien; einige begannen bereits zu abszedieren, ferner eine Erkrankung des Dünndarms (die letzte Dünndarmschlinge war stenotisiert und "rigide" sowie von stark entzündlichem Aussehen) und des Zokums.

Bild und Sitz der Läsionen führten zur Entscheidung, eine rechtsseitige Hemikolektomie vorzunehmen.

Pathologisch-anatomisch boten die Veränderungen das Bild einer akuten lokalisierten Peritonitis mit vorwiegend vaskulären Zeichen, die bisweilen bis zu einem infarktähnlichen Zustand gingen.

Das Ergebnis einer Agglutinationsreaktion zeigte einen Titer von 1 : 200 gegen Typ II von *Past. pseudotuberculosis* und von 1 : 100 gegen Typ IV. Eine Agglutinationsreaktion gegenüber *Salmonellen* erwies sich als negativ.

Therapeutisch wurde erst nach der dritten Operation mit der Gabe von Streptomycin begonnen, während vorher mit Penicillin und Tifomycin behandelt worden war. Die Autoren glauben, daß eine rechtzeitige Anwendung von Streptomycin das Auftreten der schweren Dünn- u. zum Teil auch Dickdarmläsionen verhindert hätte.

Die beschriebenen Fälle sollen zeigen, daß bei der im allgemeinen gutartigen "appendizitischen" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose auch ausgesprochen schwere Erkrankungen mit teilweise letalem Ausgang auftreten können.

Nach Böttger (1962) bestehen bei der Abgrenzung der *a k u t e n I l e i t i s t e r m i n a l i s* (Crohnsche Krankheit) von der abszedierenden retikulo-zytären Lymphadenitis für den Chirurgen erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten. In einigen von ihm berichteten Fällen konnte erst die histologische bzw. serologische Untersuchung diese Abgrenzung ermöglichen. Die Frage eines Zusammenhanges zwischen *Ileitis terminalis* und Pseudotuberkulose wurde im deutschsprachigen Schrifttum von Hafter (1960) diskutiert. Er nimmt aber an, daß es keine einheitliche Ätiologie der *Enteritis regionalis* gibt. "Immerhin ist es angezeigt, bei Crohn'scher Enteritis das Serum mit *Pasteurella* zu agglutininieren."

Maßhoff (1962) lehnt dagegen Beziehungen zwischen der Crohnschen terminalen Ileitis und der enteralen Pseudotuberkulose ab.

h) Therapie

Während bei der septischen und der enteritischen Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose bisher zu wenig Erfahrungen über die therapeutischen Maßnahmen gesammelt wurden, lassen die bisherigen Veröffentlichungen über die "appendizitische" Verlaufsform doch bereits gewisse Schlüsse zu.

Diese Verlaufsform neigt zur Spontanheilung: eine große Zahl der in der Literatur beschriebenen Fälle wurde lediglich laparotomiert und darauf appendektomiert, ohne daß Antibiotika verwendet worden wären.

Trotzdem empfiehlt Brenner (1960) bei akuten abdominalen Prozessen, die operativ (statt der erwarteten Appendizitis) eine ausgeprägte Lymphadenitis bieten, unverzüglich eine intensive antibiotische Behandlung einzuleiten, da die akuten Formen anscheinend die Gefahr einer Sepsis mit sich brächten.

Favre et al. (1960) nehmen an, daß die anfängliche Entwicklung des oben beschriebenen schweren Krankheitsfalles infolge einer Infektion mit Past. pseudotuberculosis sich hätte zum Besseren wenden müssen, wenn rechtzeitig Streptomycin angewandt worden wäre. Es solle daher bereits beim geringsten Verdacht auf eine akute Lymphadenitis mesenterialis eine Agglutinationsreaktion auf Past. pseudotuberculosis angesetzt werden. Bei ihrem positiven Ausfall müsse die Appendektomie von einer Streptomycintherapie gefolgt werden, unter sorgfältiger Beobachtung des Abdomens.

Zusammenfassend ist über die Anwendung von Antibiotika zu sagen, daß am besten rechtzeitig, das heißt schon nach der intra operationem zu stellenden

Vermutungsdiagnose einer akuten mesenterialen Lymphadenitis pseudotuberkulöser Ätiologie eine intensive chemotherapeutische Behandlung einsetzt, um

das wahrscheinlich mögliche Übergehen einer akuten "appendizitischen" Verlaufsform in eine septische Allgemeinerkrankung zu verhindern und

das Auftreten von schweren Läsionen des Dünndarms, insbesondere des distalen Ileum sowie weiter des Zöekum, mit den Folgen eines Dünndarmverschlusses (Bericht bei Mollaret 1960 und Favre et al. 1960) oder Darmfisteln (Bericht bei Mollaret 1960 Fall XXX) zu verhüten.

Welche Antibiotika aber erweisen sich für die Behandlung einer menschlichen Pseudotuberkuloseerkrankung als besonders geeignet ?

Knapp (1955) konnte unter anderem bei Streptomycin im Gegensatz zu Penicillin einen deutlichen therapeutischen (lebensverlängernden) Effekt im Tierexperiment erzielen. Dieser verhielt sich wie folgt:

Terramycin (1-5 mg Gesamtdosis); Neomycin (0,5 bis 1mg G.D.); Achromycin (1-5 mg G.D.) und
S t r e p t o m y c i n (2-10 mg G.D.)

Hinsichtlich der **b a k t e r i z i d e n** Wirkung der Antibiotika steht nach Berger (1957) das Streptomycin an der Spitze: der Erregernachweis war bei den die Beobachtungszeit überlebenden seziierten Tieren nach Behandlung mit Streptomycin in 6,7%, mit Achromycin in 23,5%, Neomycin in 30,4% und mit Terramycin in 52% möglich.

Die **b a k t e r i o s t a t i s c h e** Wirkung von Penicillin lag zwischen 0,16 und 0,63 E/ml, von Achromycin, Aureomycin, Terramycin, Neomycin, Nebacetin und Polymyxin zwischen 0,19 und 0,87 μ /ml, von

Streptomycin zwischen 0,78-0,25 γ /ml und von Chloramphenicol zwischen 0,78-6,25 γ /ml (Berger 1957). Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Knapp.

Bei der Prüfung der in vitro-Empfindlichkeit von 32 Stämmen der Gattung Pasteurella - unter ihnen auch Past. pseudotuberculosis - gegenüber 15 Antibiotika (bakteriostatischer Effekt) im Verdünnungstest fanden Hejlsar und Lukasch (1962) bei allen untersuchten Stämmen die größte Empfindlichkeit gegenüber den Tetracyclinen (Die Reihenfolge der wirksamen Konzentrationen war 0,05-1,0 γ /ml).

Als sehr wirksam erwiesen sich auch Kanamycin, Neomycin (0,02-2,0) und Streptomycin (0,02-5,0). Chloramphenicol und Novobiocin waren in höheren Konzentrationen wirksam (0,6-20,0 bzw. 0,02-25,0). Polymyxin war - mit Ausnahme von Past. multocida - unwirksam bis hinauf zur Konzentration von 100 γ /ml.

Es gibt offenbar auch Stämme von Past. pseudotuberculosis, die weniger Streptomycin-empfindlich oder sogar Streptomycin-resistent sind:

Joubert und Oudar (1958 zitiert nach Baron und Labbe) scheint die Isolierung eines solchen Stammes gelungen zu sein. Ippen und Stoll (1959) konnten bei einem Virginiahirsch, der einer Infektion erlegen war, im Plattentest einen gegen Streptomycin (50 γ /ml) schwachempfindlichen Stamm vom Serotyp I feststellen. Auch bei dem beschriebenen Fall von Mollaret (Fall XXX) verhielten sich die Pseudotuberkuloseerreger klinisch Streptomycin-resistent.

Dennoch werden von klinischer Seite das Streptomycin und die Tetracycline als Chemotherapeutika der Wahl bezeichnet (Favre et al. 1960 u.a.). Kämmerer und Fuchs (1960) halten die Applikation von Tetracyclinen stets für notwendig.

Ein bemerkenswertes Verhalten zeigt das Aureomycin gegenüber Past. pseudotuberculosis. Die Sensibilität in vitro gegenüber Past. pseudotuberculosis

wurde von Harisijades (1953) aufgezeigt. In vivo dagegen ist *Past. pseudotuberculosis* resistent gegen Aureomycin ebenso wie gegen Terramycin (Maglione 1955/56).

Mollaret (1961) kam mit Experimenten beim Meerschweinchen zu folgendem Ergebnis: die Anwendung per os von *Past. pseudotuberculosis* (mit Ausnahme avirulenter Stämme des Typ IV) zieht den Tod von 80 bis 90% der Tiere nach sich; die Überlebenden zeigen in der Folge keine Beschwerden, der Keim wurde nicht in den Stühlen wiedergefunden. Die Intradermoreaktion mit Hilfe von Pseudotuberkuloseantigen blieb negativ. Die Anwendung von Aureomycin per os mehrere Monate nach der Aufnahme des Stammes zieht bei einem von zweien dieser Tiere 10 Tage nach dem Auftreten einer Diarrhöe den Tod nach sich, während der Keim leicht aus den Faeces isoliert werden konnte. (Dabei muß beachtet werden, daß er seine Sensibilität in vitro gegen Aureomycin bewahrt hat.)

Die festgestellten Läsionen decken sich im allgemeinen nicht mit denen der Tiere, die an natürlicher Pseudotuberkulose oder an einer auf enteralem Wege hervorgerufenen Pseudotuberkulose starben, dabei aber nicht der Behandlung mit Aureomycin unterworfen wurden: die hepatischen, splenischen und Lymphknotenmanifestationen sind seltener und die Läsionen am Darmtrakt ausgeprägter.

Analoge Vorgänge wurden bei Schweinen, die mit Aureomycin, Neomycin bzw. Spiramycin behandelt wurden, festgestellt (Dickinson, zitiert nach Mollaret (1961)).

Offenbar ist *Past. pseudotuberculosis* beim Tiere fähig, in einem l a t e n t e n Z u s t a n d zu bleiben bis zu dem Tag, wo gewisse Faktoren - hier das Aureomycin - den letalen Ausgang ("sorti") herbeiführen. Diese latente Infektion äußert sich nicht immer in einer kutanen Sensibilität auf das Pseudotuberkuloseantigen. Es entsteht die Frage, ob man diese Wirkung

des Aureomycins durch eine Veränderung des Gleichgewichtes der Darmflora erklären kann.

Olivo (1953) sah wohl qualitative und quantitative Modifikationen dieser Flora, er konnte aber niemals *Past. pseudotuberculosis* in den Stühlen isolieren und schätzt, daß das Aureomycin wirkt, indem es die Phagozytose hemmt.

Diesen Punkt konnte Mollaret nicht bestätigen, er hat im Gegenteil ziemlich regelmässig das Erscheinen von *Past. pseudotuberculosis* in den Stühlen festgestellt. Das spräche mehr für eine Störung des Gleichgewichtes, die die Vermehrung des Keimes begünstigt. Damit näherten sich die Verhältnisse bei *Past. pseudotuberculosis* analogen Vorgängen bei *Salmonella enteridis*: Mäuse, die mit Streptomycin behandelt wurden, zeigen eine verstärkte Sensibilität gegenüber diesem Keim.

Mollaret wirft zum Schluß die Frage auf, ob ähnliche Phänomene vielleicht eine Rolle bei der Auslösung der menschlichen Pseudotuberkulose spielen.

Für Aureomycin sei dieses sicher abzulehnen, denn bei den 38 Fällen von mesenterialer Adenitis pseudotuberkulöser Ätiologie, die Mollaret et coll. diagnostizierten, wurde keine Behandlung mit Aureomycin anamnestisch erwähnt gefunden.

4. Epidemiologische Zusammenhänge aus klinischer Sicht

Die epidemiologischen Zusammenhänge sind - wie an anderer Stelle ausführlicher berichtet wird - bis heute noch nicht sicher abgeklärt. Einige Fälle von Infektionen sind aber klar aufgedeckt worden und verdienen, auch durch den Kliniker besonders beachtet zu werden:

- a) Lataix et al. (1959) haben bei zwei 9 und 7 1/2jährigen Jungen, die in einem Haus zusammenlebten, im Abstand von 6 Tagen Operationen wegen einer "appendizitischen" Verlaufsform

der Pseudotuberkulose durchführen müssen. Die Serodiagnosen fielen in beiden Fällen positiv gegen den Typ I von Past. pseudotuberculosis aus. - Als Infektionsquelle konnte die Katze der Familie ermittelt werden. Bei ihr war mit der Technik von Verge, Goret, Juobert und Pilet eine spezifische Allergie gegenüber Past. pseudotuberculosis Typ I nachweisbar. Die subkutane Injektion von 0,8 ccm Antigen Typ I habe von der 4. Stunde an eine Hebung der Temperatur um $1,1^{\circ}\text{C}$ hervorgerufen; dieselbe Injektion ergab keine Thermoreaktion bei einer Testkatze. Der Gegenbeweis wurde mit Antigen Typ IV angetreten, das die Temperaturkurve nicht veränderte.

- b) Matzdorff (1962) wies ebenfalls auf eine Doppelbeobachtung der "appendizitischen" Verlaufsform, verursacht durch Past. pseudotuberculosis, hin: In der Scheune eines landwirtschaftlichen Betriebes war es zu einem, wenn auch nur mäßig ausgebreiteten Rattenbefall gekommen. Es ist bekannt, dass Ratten für eine Infektion mit Past. pseudotuberculosis empfänglich sind. Bei einem im Hause gehaltenen Rauhhaardackel wurde ein positiver Titer auf Past. pseudotuberculosis Typ I in einer Serumverdünnung von 1 : 1280 gefunden. Es ist am wahrscheinlichsten, daß der Hund sich bei den Ratten infiziert hat. Ein zum Haus gehörendes Geschwisterpaar von 12 (Mädchen) und 9 (Knabe) Jahren erkrankte etwa gleichzeitig an Leibschmerzen, die den Verdacht auf eine akute Appendizitis aufkommen ließen. Die histologische Untersuchung des bei der Operation des Mädchens gewonnenen Materials (Appendix und Lymphknoten) ergab das Vorliegen einer retikulo-leukozytären Appendizitis und

Lymphadenitis als Ausdruck einer Infektion mit Past. pseudotuberculosis; das wurde durch einen bakterioskopisch im histologischen Schnitt nachgewiesenen Erregerbefund wahrscheinlich gemacht und durch die serologischen Untersuchungen erhärtet. Eine Agglutinationsreaktion erbrachte für den Typ I eine positive Reaktion bis zu einer Verdünnung von 1 : 640 bei beiden Kindern.

Bei dem Knaben, der nach seiner Schwester in stationäre Behandlung kam, mußte auf Grund der serologischen Untersuchungen, dem klinischen Befund und Verlauf mit größter Wahrscheinlichkeit das Vorliegen einer gleichartigen Infektion angenommen werden. Deshalb wurde bei dem Knaben keine Operation durchgeführt. - Die Übertragung der Erreger auf die Kinder dürfte von dem Hund aus erfolgt sein. Aus äußeren Gründen konnte der Versuch des Nachweises von Erregern im Kot des Hundes nicht erfolgen. Es sei aber anzunehmen, daß er Ausscheider ist. Sie sind bei Tieren, die die Infektion überstanden haben, bekannt. Matzdorff hält für die epidemiologische Erforschung der Pseudotuberkulose eine Ortsbesichtigung unter Mitwirkung von Amtsarzt und Amtstierarzt für notwendig.

- c) Über eine ähnliche Doppelerkrankung berichtet Morger (1962). Hier trat eine Erkrankung an der "appendizitischen" Verlaufsform im Abstand von 19 Tagen bei Geschwistern, einem 11jährigen Jungen und einem 7jährigen Mädchen auf. Beide Kinder wurden operiert. Sie erwiesen sich serologisch positiv gegen Typ I von Past. pseudotuberculosis. Die epidemiologischen Nachforschungen ergaben, daß die Geschwister Kontakt mit Hunden, Katzen und Wellensittichen hatten. Kurz vor der Erkrankung der Kinder ging ein Wellensittich zugrunde. Auch hier spielt also wahrscheinlich ein Vogel bei der Erregerübertragung eine Rolle.

- d) Randall und Mair (1962) teilten mit, daß eine Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* bei sämtlichen zwischen 7 und 14 Jahren alten Kindern einer Familie serologisch nachgewiesen werden konnte. Nur ein 14jähriger Junge wurde unter der Diagnose einer Appendizitis laparotomiert, wobei sich die für die Pseudotuberkulose typischen Veränderungen fanden. Dieser Fall gab Anlaß zu weiteren serologischen Untersuchungen innerhalb der Familie und bei den zahlreichen Haustieren. Die Infektion ging von einem "corgi dog" (kleiner Wallisischer Hund) aus. Von den Geschwistern des 14Jährigen waren klinisch noch sein 7 Jahre alter Bruder etwa einen Monat vorher an einer Gastroenteritis und sein 9 Jahre alter Bruder an "Magenschmerzen" etwa 14 Tage zuvor erkrankt, während das Mädchen keine abdominellen Symptome gezeigt hatte.
- e) Daniels berichtete über einen Fall von "appendizitischer" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose mit einem Antikörpertiter von 1 : 2560 bei einem 25jährigen Patienten. Es gelang die Isolierung eines Stammes vom Serotyp I A aus den Faeces. Derselbe Mikroorganismus wurde auch in den Exkreten eines Kanarienvogels, den der Patient besaß, gefunden. Er erwies sich ebenfalls als Serotyp I A.
- f) Favre et al. konnten in ihrem bereits ausführlich geschilderten Fall bei einer diarrhöischen Katze, die im Hause der Familie lebte, einen Titer von 1 : 100 gegenüber Typ IV, gegen den sich auch der erkrankte Junge stark positiv erwies, feststellen. Eine andere von den drei Katzen, mit denen der Junge Kontakt hatte, war mit einem diarrhöischen Syndrom gestorben.

Die unter a) bis c) aufgeführten Doppelbeobachtungen sowie die Familieninfektionen zeigen, daß für den Kliniker die Suche nach der Infektionsquelle nicht unwichtig ist: die rechtzeitige Feststellung eines mit *Past. pseudotuberculosis* infizierten Tieres gibt ihm eine Erklärung für das Auftreten solcher kleinen Endemien.

Folgende Methoden zum Nachweis einer beim lebenden Tier bestehenden Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* sind möglich:

- der technisch nicht immer gangbare Weg der Blutentnahme mit anschließender Agglutinationsprobe,
- die Hämokultur,
- die Koprokultur,
- der Nachweis allergischer Phänomene.

Nach Versuchen von Helluy et al. (1960) an Kaninchen ist es allerdings fraglich, ob auf dem letztgenannten Weg der Nachweis bestimmter Typen von *Past. pseudotuberculosis* geführt werden kann. Die Autoren wiesen jedoch auf die Speziespezifität der Hautallergie beim Kaninchen sowie auf das Fehlen von Kreuzreaktionen zwischen *Past. pseudotuberculosis*, *Past. tularensis*, *Past. septica* und Brucellen hin.

V. Weitere epidemiologische Betrachtungen

Bei der Erörterung der Epidemiologie der menschlichen Pseudotuberkulose ist die Frage diskutiert worden, ob für die Infektion des Menschen mit *Past. pseudotuberculosis* ein direkter Tierkontakt Voraussetzung ist oder ob auch auf anderem Wege die Erreger auf den Menschen übertragen werden können.

J. Schmidt (1959) möchte auf Grund seiner Erhebungen eher der Meinung von Knapp zustimmen, daß zur Übertragung der Erreger auf den Menschen ein direkter Tierkontakt nicht erforderlich ist. Vielmehr sei die Möglichkeit von Schmutz- und Schmierinfektionen, wie dies von anderen Zoonosen bekannt ist, in Erwägung zu ziehen.

Wenn die Häufigkeit des direkten Tierkontaktes bei der Auslösung einer menschlichen Pseudotuberkuloseinfektion beurteilt werden soll, wird man vor allem zwei Schwierigkeiten gegenüberstehen:

- 1) Das in Betracht kommende Tier ist in vielen Fällen gestorben und bereits beseitigt. In der Literatur liegen darüber mehrere Berichte vor.
- 2) Es wird schwierig sein, alle in Betracht kommenden Tiere zu ermitteln und diese auch den entsprechenden Untersuchungen zuzuführen. Deshalb können die wenigen positiven Ergebnisse bei der Suche nach einem direkten Tierkontakt kein Beweis für die Seltenheit des direkten Tierkontaktes bei der Übertragung einer Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* sein.

Die weiter oben referierten kleinen Endemien zeigen, daß der direkte Tierkontakt kein seltenes Ereignis ist.

Endgültige Schlüsse lassen sich aber bis heute bei der Beurteilung dieser epidemiologischen Frage noch nicht ziehen.

Über den *I n v a s i o n s w e g* der Erreger ist bisher folgendes bekannt: Daniëls (1961) gelang als erstem der Erregernachweis in den Faeces eines an der "appendizitischen" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose erkrankten Patienten. Dabei ging die Infektion von einem Kanarienvogel aus. Als Ergebnis sieht Daniëls einen Beweis für die Theorie des enteralen Invasionsweges von *Past. pseudotuberculosis* erbracht.

Schon vorher wurden wegen der klinisch sowie pathologisch-anatomisch im Vordergrund stehenden abdominalen Erscheinungen beim Tier wie auch beim Menschen eine perorale Infektion und ein primäres Haften des Erregers im Verdauungstrakt vermutet.

An Infektionsquellen des Menschen wurden der direkte Kontakt mit infizierten Haustieren, besonders Katzen, oder ihren Ausscheidungen, von Trinkwasser oder verunreinigten Nahrungsmitteln, wobei der Kuhmilch vielleicht eine besondere Bedeutung zukommt, diskutiert.

"Sicher sind Keimträger und Dauerausscheider unter den empfänglichen Tieren von großer epidemiologischer Bedeutung" (Knapp 1959).

Über die Durchseuchung der Bevölkerung mit *Past. pseudotuberculosis* liegen drei Mitteilungen vor: Knapp (1956) hat in 1601 wegen Verdachtes auf Lues- oder Salmonellainfektionen eingesandten Serumproben sowie in 76 klinisch und operativ gesicherten Appendizitisfällen keine *Pasteurella*-Agglutinine nachweisen können.

Weidenmüller (1959) konnte bei 200 menschlichen Seren, die zur Untersuchung auf Toxoplasmose, Leptospirose oder Listeriose eingesandt worden waren, keine Agglutinationstiter, die auf eine Rodentiose (= Pseudotuberkulose)-Infektion hinwiesen, feststellen.

J. Schmidt (1960) kam nach Untersuchung von 256 Blutproben Gesunder (meist Blutspender) und 253 Seren,

die dem Institut (Univ. Institut für Medizinische Mikrobiologie und Epidemiologie, Leipzig) zwecks Durchführung anderer Reaktionen bei entsprechendem Krankheitsverdacht (Typhus, Paratyphus, Enteritis, Ruhr, Morb. Bang, Listeriose, Leptospirose, Toxoplasmose) zugeschickt worden waren, zu folgendem Ergebnis: Sechs Seren waren positiv gegenüber dem Antigen vom Typ I, fünf Seren zeigten Antikörper gegenüber Antigen vom Typ V von Past. pseudotuberculosis. Nur in neun Fällen gelangte er zum Nachweis niedriger Titerwerte, deren Spezifität in der Mehrzahl durch Absorptionsversuche sichergestellt werden konnte. - Schmidt stellt fest, daß die Durchseuchung der Bevölkerung im Einzugsgebiet des Institutes als **s e h r g e r i n g** zu bezeichnen ist.

Auf die Häufung von Erkrankungen in den Wintermonaten sowie auf die Alters- und Geschlechtsdispositionen wurde bereits an anderer Stelle ausführlich hingewiesen.

Laboratoriumsinfektionen sind bisher in der Literatur nicht beschrieben worden.

Braun (1960) spricht die Vermutung aus, bei der Pseudotuberkulose läge möglicherweise ein ähnliches epidemiologisches Verhalten vor wie bei der Tularämie.

Im Zusammenhang mit der epidemiologischen Frage ist eine Endemie im Raume Frankfurt am Main, die im Juni/Juli 1953 auftrat, von großem Interesse. Wahrscheinlich handelte es sich um eine Infektion mit Past. pseudotuberculosis. - Dabei traten in einem Betrieb mit ca. 600 weiblichen Belegschaftsmitgliedern innerhalb eines Zeitraumes von 14 Tagen bei etwa 60 Betriebsangehörigen Erkrankungen auf. Es erkrankten nur solche Personen, die an der Gemeinschaftsverpflegung teilgenommen hatten. Eine Küchenbesichtigung führte zu dem Verdacht, daß der Vorratsraum und die Küche möglicherweise von Ratten

befallen waren, denn es wurden Faeces und an den Säcken mit Nahrungsmitteln Nagestellen entdeckt. Es konnten aber keine Ratten gefangen werden.

Dem Ausbruch der ziemlich akuten Erkrankungen gingen Prodromalerscheinungen uncharakteristischer Art bis zu 10 Tagen voraus.

Die Krankheitssymptome waren unterschiedlich: Patientinnen mit schwerem Krankheitsbild klagten über Stirnkopfschmerzen, rechtsseitige Unterbauchschmerzen, Schläfrigkeit und Benommenheit, Appetitlosigkeit, allgemeine Abgeschlagenheit, Verstopfung, teilweise über Augenbrennen, Waden-, Gelenk- und Gliederschmerzen. Bei 10 Kranken traten Hauterscheinungen in Form eines ausgeprägten typischen Erythema nodosum, eines Erythema exsudativum multiforme oder eines toxischen Exanthems und eines Erythema migrans auf.

Mehrere Kranke hatten eine leichte Nackensteifigkeit und ein beiderseits positives Kernigsches Phänomen. Eine Lumbalpunktion bei einer Kranken ergab einen normalen Liquordruck und normale Liquoruntersuchungsergebnisse. Bei einzelnen Patientinnen waren Leber und Milz leicht vergrößert, die Leber außerdem konsistenzvermehrt und druckschmerzhaft; gleichzeitig lag ein Subikterus vor. - - Sechs Patientinnen wurden unter der Diagnose einer akuten Appendizitis appendektomiert. Bei allen Patientinnen lag aber keine Appendizitis vor, vielmehr fanden sich Lymphknotenschwellungen in der Zöcum-Gegend.

Die Symptomatik der Erkrankungen, der gesamte Krankheitsverlauf und die Epidemiologie (Rattenbefall) sprechen für eine Infektion mit *Past. pseudotuberculosis*, zumal die umfangreichen klinischen Untersuchungen keine Ergebnisse für das Vorliegen der differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankung (Tularämie) erbrachten.

Allerdings wurden seinerzeit keine Lymphknoten zur Stellung einer histologischen Diagnose herausgenommen. Von klinischer Seite^x dachte man bereits zur Zeit der Erkrankungen an eine Pasteurella pseudotuberculosis-Infektion und es wurde Blut zur Stellung einer serologischen Diagnose eingeschickt. Diese Untersuchung fiel aber negativ aus. - - Erst 1 1/2 Jahre später konnten erstmals genauere serologische Untersuchungen von neun ehemals an der intestinalen Infektion erkrankten Patientinnen vorgenommen werden. Zwei dieser Patientinnen zeigten einen Agglutinititer bis zur Serumverdünnung von 1 : 200 gegenüber einem Stamm von Past. pseudotuberculosis der serologischen Gruppe I A.

Diese Endemie gab den Anstoß zur Überprüfung der im Institut für Zoonosenforschung (Frankfurt am Main) gesammelten Pseudotuberkulose-Stämme tierischer Herkunft auf ihre serologische Typenzugehörigkeit, die in dem experimentellen Teil dieser Arbeit durchgeführt wurde. Hierdurch sollte ein Anhalt über die Häufigkeit der einzelnen Serotypen im Einzugsgebiet des Institutes gewonnen werden.

^x Die Mitteilung dieser Erkrankungen wurde mir durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. Radenbach, Frankfurt am Main, ermöglicht.

C. EXPERIMENTELLER TEIL

Bakteriologische, serologische und immunologische Vorbemerkungen

Bakteriologie

1. Morphologische und physiologische Eigen- schaften von Past. pseu- dotuberculosis

Past. pseudotuberculosis ist ein sporen- und kapselloses gramnegatives Bakterium. Es kommen neben kokkoiden und ovoiden Keimen mit einer Länge und Breite von $0,8 - 2,0 : 0,8 \mu$ auch solche von langer schlanker Stäbchenform mit abgerundeten Enden vor, deren Länge und Breite zwischen $1,5 - 6,0 : 0,4 - 0,8 \mu$ wechseln kann.

Bei Zimmertemperatur (22°C) sind die Kulturen beweglich. Diese Eigenschaft wird jedoch aufgehoben, wenn der Keim bei 37°C bebrütet wird. Wahrscheinlich können alle Kulturen aus unbekannten Gründen die Fähigkeit zur Bildung beweglicher Formen verlieren.

Past. pseudotuberculosis weist eine peritriche Begeißelung mit durchschnittlich 3-6 Geißeln auf.

Die optimale Wachstumstemperatur liegt zwischen 24 und 37°C mit dem Vermehrungsmaximum bis 30°C . Die obere Wachstumsgrenze liegt bei 43°C , die untere bei 4°C .

Past. pseudotuberculosis hat eine ausgesprochene Neigung, bei 37°C Rauhformen zu bilden und ihre Beweglichkeit zu verlieren. Deshalb wird die Züchtung der Stämme zur Gewinnung von glatten und beweglichen Kulturen in einem Temperaturbereich von $20 - 30^{\circ} \text{C}$, am besten aber bei 22°C empfohlen.

Der Keim ist ein Aerobier und fakultativer Anaerobier.

Hinsichtlich der Abhängigkeit von der H-Ionenkonzentration zeigt *Past. pseudotuberculosis* ein Vermehrungsoptimum zwischen p_H 6-8. Das Beweglichkeitsoptimum liegt bei p_H 7-7,3.

2. K u l t u r e l l e u n d b i o c h e - m i s c h e E i g e n s c h a f t e n

Ein kulturelles Wachstum von *Past. pseudotuberculosis* in flüssigen Nährböden ist in Fleischwasser - Pepton - Bouillon, Tryptose-Bouillon und in Peptonwasser mit 0,5% Glucose-Zusatz zu beobachten.

Auf festen Nährböden zeigt *Past. pseudotuberculosis* Wachstum auf Nähragar, Serum- und Blutagar, ferner auf Desoxycholat-Citratagar, Milchzuckersulfitagar und Mac Conkey-Agar nach vorheriger Einsaat in Tetrathionatbrühe (Difko).

"Auf Nähragar wächst *Past. pseudotuberculosis* innerhalb 24 Stunden in hellen durchsichtigen Kolonien mit einem Durchmesser von etwa 0,25 - 1,0 mm, die bei weiterer Bebrütung trüb und undurchsichtig werden und eine weißlichgraue bis graugelbliche Farbe aufweisen. Das Zentrum der Kolonien ist meist erhaben und trüb. Ihr Wachstum ist bei 22° C zunächst langsamer als bei 37° C und wird erst innerhalb 48-72 Std. üppiger. Ausgewachsene Kolonien sind bei 22° C von schleimiger oder weicher Konsistenz, im Zentrum leicht erhaben, ihre Oberfläche ist glatt oder leicht granuliert, feuchtspiegelnd, der Kolonierand glatt und regelmäßig. Bei 37° erscheinen die Kolonien, als Zeichen beginnender Rauhdissoziation, häufig trocken und flach, die deutlich granuliert Oberfläche erscheint mattspiegelnd oder stumpf, während der Kolonierand unregelmäßig begrenzt und saumartig, als Randzone, abgeflacht ist." (Knapp 1959)

Nach 24stündiger Bebrütung der Kulturen sind auch auf Serum- und Blutagar die Kolonien von *Past. pseudotuber-*

culosis, die bei 37° C inkubiert wurden, größer als 22° C-Kolonien. Sie erreichen am 2. Tag einen Durchmesser von 2-3 mm. In den ersten 24 Stunden sind sie hell und durchscheinend, nach 48-72 Stunden werden sie grauweiß bis gelblich und schließlich undurchsichtig. Eine Hämolyse wird im allgemeinen nicht beobachtet. Daniels (1961) gelang auf einem Desoxycholat-Citrat-agarnährboden als erstem die Koprokultur des Erregers beim Menschen.

Auf Milchzuckersulfitagar nach Endo weist der Keim besonders bei 22° C gutes Wachstum auf.

D i s s o z i a t i o n s v o r g ä n g e

Während *Past. pseudotuberculosis* bei Temperaturen unter 30° C vorwiegend in der Glattform vorliegen dürfte, treten besonders bei 37° C Intermediär- und Rauhformen auf.

B i o c h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n

Past. pseudotuberculosis zeigt folgendes biochemische Verhalten:

NÄHRMEDIEN	PAST.PSEUDOTUBERCULOSIS
Adonit	+ ^x
Arabinose	+
Galaktose	+
Glycerin	+
Glucose	+
Lävulose	+
Maltose	+
Mannit	+
Melibiose	+
Rhamnose	+ ^x
Salicin	+ ^x
Trehalose	+
Xylose	+
Amygdalin	±
Dextrin	±
Raffinose	±
Sorbit	±
Dulcit	- ^x
Erythrit	-
Inosit	-
Inulin	-
Laktose	- ^x
Saccharose	- ^x

± positive Reaktion häufiger

± negative Reaktion häufiger

x sehr seltene Ausnahmen möglich

Tabelle nach Knapp (1959)

Ausnahmen der biochemischen Leistungsfähigkeit von *Past. pseudotuberculosis* werden mit einer temporären Variabilität im Fermentapparat der einzelnen Stämme sowie mit der Verwendung nicht einheitlicher Nährböden oder Bebrütungstemperaturen erklärt.

Mollaret (1961) beobachtete bei 327 Stämmen von *Past. pseudotuberculosis* folgende Eigentümlichkeiten, die im Vergleich mit *Past. pestis* und *Past. septica* in einer Tabelle zusammengefaßt wiedergegeben sind:

Tabelle nach Mollaret (1961):

	Past. pseudotuberculosis					Past. pestis	Past. sept.
	I	II	III	IV	V		
Äsculin	+	+	+	+	+	+	∅
Nährboden nach Simmons							
bei 37° C	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
bei 18° C und 27° C	verzögert +						
Malonat	∅	∅	∅	+ bei 27° C	∅	∅	∅
Tartrat	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Lysin-Decarboxylase	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Tryptophan-desaminase	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
Phenylalanin	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
KCN	∅	∅	∅	∅	∅	∅	variabel
Urease auf Fergusson Harnstoff-Indol Christensen)	mit seltenen Verzögerungen oder Ausnahmen					∅	∅
Placenta	+	+	+	+	+	1	

Auf den Harnstoff-Indol-Nährböden und den Fergussonnährböden erwiesen sich alle von Mollaret untersuchten Stämme von *Past. pseudotuberculosis* als positiv. Einige Stämme zeigten allerdings eine verzögerte Reaktion. Bei der Temperatur von 37° C trat der Umschlag ("le virage") stets zuerst ein (z.B. in 6 Stunden bei 37° C und in 20 Stunden bei 18° C.).

Wenn für einige Stämme die Reaktion mit Urease verzögert oder - auf bestimmten Nährböden - negativ war, so fiel sie bei der Placentabrühe stets positiv aus.

Die Wirkung auf Natriumcitrat und Natriummalonat erwies sich nach Mollaret als temperaturabhängig.

In Natriumcitratnährböden entwickelten sich bei 18° C die Mehrzahl der Stämme in kleinen Kolonien. Der Umschlag des Nährbodens tritt im allgemeinen nach 2-3 Wochen auf, während der Umschlag des Nährbodens bei einer Bebrütungstemperatur von 28° C noch langsamer auftrat. Bei 37° C entwickelten sich die Stämme nicht.

Die Vergärung des Malonats ließ sich nur bei den drei Stämmen vom Typ IV nachweisen: bei einer Temperatur von 28° C erfolgte der Umschlag des Nährmediums in 48 Stunden, bei 18° C in 4-7 Tagen, bei 37° C stellte er sich nicht ein.

Von den 327 untersuchten Stämmen erwiesen sich 318 als Äsculin-positiv, ohne daß eine Gasbildung auftrat. Äsculin wird ebenso durch *Past. pestis* angegriffen. *Past. septica* verhält sich dagegen Äsculin-negativ.

Farnas (1961) teilte mit, daß auf Grund dieses Verhaltens ein Verfahren ausgearbeitet wurde, das gestattet, *Past. pseudotuberculosis* und *Past. pestis* von den anderen bei Nagetieren zu vermutenden Erregern (besonders *Salmonella* und *Brucella*) zu differenzieren.

Auch die in eigenen Versuchen geprüften Stämme von *Past. pseudotuberculosis* verhielten sich biochemisch typisch.

S e r o l o g i e

1. T y p e n e i n t e i l u n g , A n t i g e n - a u f b a u u n d A n t i g e n v e r w a n d t - s c h a f t e n

Wie andere Bakterien besitzt auch *Past. pseudotuberculosis* ein Körper- und ein Geißelantigen.

Schütze (1926, 1932) gelang zuerst durch Agglutinationsversuche die Antigenanalyse. Er untersuchte 18 nach Isolierungsort und Tierart verschiedene Stämme. Die von ihm aufgedeckten Verschiedenheiten im agglutinatorischen Verhalten des O-Antigens führten zur Aufstellung von 3 Serotypen. Auch die Auffindung der Subtypen IA und B sowie IIA und B geht bereits auf Schütze, der sie mittels des Absorptionsverfahrens fand, zurück. Im H-Antigen unterschieden sich dagegen die verschiedenen Gruppen I-III nicht. - Diese Befunde wurden von zahlreichen Autoren bestätigt.

Thal (1954) fand unter 185 von ihm untersuchten Stämmen tierischer (sowie einem Stamm menschlicher) Herkunft zwei unter sich verschiedene Stämme, die sich nicht in die bisher bekannten Gruppen I-III einordnen ließen. Damit erweiterte sich die Zahl der Serotypen auf fünf. - Auch diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren bestätigt.

Knapp (1959/60) teilt die Auffindung der Subtypen A und B zum Typ IV von *Past. pseudotuberculosis* mit.

Folgende Typeneinteilung und Antigenstruktur weist *Past. pseudotuberculosis* nach dem heutigen Kenntnisstand auf:

TYP	SUBTYP	KÖRPERANTIGENE	GEISSELANTIGENE
I	IA	1, 2, 3	a
	IB	1, 2, 4	a
II	IIA	1, 5, 6	a
	IIB	1, 5, 7	a
III	-	1, 8	a
IV	IVA	1, 9, 10	b
	IVB	1, 9, 11	b
V	-	1, 12	a

- 1 = Spezies-spezifisches mit *Past. pestis* gemeinsames R-Antigen
- 2,5,8,9,12 = Typenspezifische Körperantigene
- 3,4,6,7,10,11 = Subtypen-spezifische Körperantigene

Tabelle erweitert nach Knapp (1959)

Folgende Körperantigen-Gemeinschaften bestehen zwischen Past. pseudotuberculosis und anderen Mikroben:

- ein allen Typen von Past. pseudotuberculosis mit Past. pestis gemeinsames thermostabiles von Schütze als Rauantigen bezeichnetes O-Antigen,
- ein O-Antigen, welches Past. pseudotuberculosis Typ II mit den O-Faktoren 4 und 27 der Salmonella-B-Untergruppe gemeinsam ist (Schütze 1932; Kauffmann 1933; Knapp 1959/60),
- ein O-Antigen, welches Past. pseudotuberculosis Typ IV mit dem O-Faktor 9 der Salmonella-D-Untergruppe sowie mit den O-Faktoren 46 bzw. 14 der Salmonella-Untergruppen D₂ und H gemeinsam ist, wobei die antigene Beziehung zur Salmonella-H-Untergruppe aber nur schwach ausgeprägt ist (Knapp 1955; Toucas und Girard 1956; Knapp 1959/60).

Über die antigenen Beziehungen zwischen Past. pestis und Past. pseudotuberculosis teilen Lawton et al. (1960) mit, daß bei Past. pestis insgesamt 16 und bei Past. pseudotuberculosis 13 Antigene gefunden wurden. Davon waren 11 Antigene beiden Arten gemeinsam.

Bisher ist über die chemische Natur des Körperantigen-komplexes von Past. pseudotuberculosis folgendes bekannt: Sasaki (1957) und Davies (1958, 1961) fanden einen typenspezifischen Lipopolysaccharidkomplex. Sasaki wies an Zuckern, Xylose, Arabinose und Rhamnose nach.

Davies (1961) berichtet dagegen, daß es sich bei den typenspezifischen Polysacchariden der 5 Serotypen von Past. pseudotuberculosis um folgende 3,6-Dideoxyhexosen handele: Paratose sei in den Polysacchariden der Typen I und III enthalten, wahrscheinlich jeweils verschieden verbunden, so daß sich daraus die serologischen Verschiedenheiten ergäben. Das Typ II-Polysaccharid enthalte Abequose (3,6-dideoxy-D-xylohexose). Der Nachweis sei mit chromatographischen Methoden sowie durch Hämagglutination gelungen. - Bei dem Typ IV-Polysaccharid handele es sich um Tyvelose (3,6-dideoxy-D-arabino-

hexose). Das Polysaccharid von *Past. pseudotuberculosis* Typ V sei Ascarylose.

2. Eigenschaften der Antigene

H - Antigene

Das H-Antigen ist thermolabil. Seine agglutinablen, agglutininbildenden und agglutininbindenden Eigenschaften gehen bei einer Erhitzung auf 100° C verloren. Da das H-Antigen an die Geißeln gebunden ist, erfolgt seine beste Entwicklung bei 22° C. Bei einer Bebrütungstemperatur von 37° C findet kaum eine Bildung von H-Antigen statt.

Der Typus der H-Agglutination wird als "grob flockig" oder "flockig" bezeichnet. Knapp (1956) sah in OH- bzw. H-Sera, die durch Absättigung von Kaninchenimmunsera mit O-Antigenen gewonnen waren, nur selten eine typisch flockige Agglutination von lebenden oder schwach mit Phenol oder Formalin abgetöteten Kulturen. "In der Regel bildet sich in nur schwach verdünnten menschlichen und tierischen Immunsera ein kompakt schlieriges, der Kuppe des Gläschens anhaftendes und nur schwer aufschüttelbares Agglutinat, während mit zunehmender Serumverdünnung die Agglutinate locker schlierig und leichter aufschüttelbar wurden. Da die Agglutinate von lebenden und schonend abgetöteten Kulturen auch in O-Sera kompakt schlierig sein können, ist eine Deutung als O oder H-Agglutination häufig mit Schwierigkeiten verbunden oder unmöglich, wenn nicht der Zeitpunkt ihres Auftretens berücksichtigt wird. Die H-Agglutination lebender oder schonend abgetöteter Kulturen (Wasserbad 52° C) ist in Sera mit hohem Antikörpergehalt frühestens nach 1-2 Stunden, in Sera mit niederem Titer dagegen erst nach 2-4 Stunden ablesbar, während die O-Agglutination nach 2-4 bzw. 4-6 Stunden makroskopisch sichtbar wird" Knapp (1959).

Hinsichtlich der diagnostischen Bedeutung der H-Antigene a und b teilt Thal (1954) mit: "Wenn wir uns nun aber fragen, welchen praktischen Wert die Erfassung des H-Antigens bei einer serologischen Stammbestimmung haben könnte, so sind wir anhand der bisherigen Versuchsergebnisse gezwungen zu sagen: keinen."

O - A n t i g e n e

Die O-Antigene von *Past. pseudotuberculosis* sind thermostabil. Knapp (1956) diskutierte das Vorkommen eines thermolabilen O-Antigens. Die experimentelle Sicherung seiner Beobachtungen steht aber noch aus.

Die Temperatur von 22° C ist für die Entwicklung der O-Antigene günstig. Bei 37° C dissoziiert der Keim in Intermediär- oder Rauhformen. Nur Glattformen ohne Rauhkomponeute sind aber in physiologischer und 3,5%iger Kochsalzlösung stabil. Sie flocken bei Erhitzen auf 100° C bzw. 120° C (Autoklav) nicht aus.

Die Herstellung der O-Antigene gelingt leicht nach 2 1/2stündigem Kochen im Dampftopf bzw. nach 2stündigem Erhitzen im Autoklaven. In eigenen Versuchen wurden mit derartigen O-Antigen entsprechende O-Sera gewonnen.

Der Typus der O-Agglutination ist bei 37° C (Thermostat) und 52° C (Wasserbad) fein- oder grobkörnig. Nach eigenen Beobachtungen erwies sie sich in den niederen Serumverdünnungen bis etwa 1 : 640 meistens als grobkörnig bis schollig. - Die Art der O-Agglutination unterscheidet sich nicht von dem bei der Agglutination von *Salmonellastämmen* gewohnten Bild (Knapp 1959). Lebende oder schonend abgetötete Stämme zeigen in O-Sera häufig kompakt schlierige Agglutinate.

R - A n t i g e n

Mitunter gelingt es, aus kulturell-morphologischen R-Varianten reine R-Antigene, die serologisch nicht mehr mit dem Gruppen-O-Antigen reagieren, zu gewinnen. Meistens scheinen diese R-Varianten aber reversibel im Sinne eines R-S-Formwechsels zu sein.

Das R-Antigen ist artspezifisch: Das R-Serum erfaßt sämtliche Stämme von Past. pseudotuberculosis, die den bisher bekannten fünf Serotypen angehören (Schütze 1932; Bhatnagar 1940).

Aus differentialdiagnostischen Gründen ist die Agglutination von Past. pseudotuberculosis im Antipestserum wichtig. Sie wird als R-Antigen-Antikörperreaktion gedeutet, während die Agglutination von Past. pestis im homologen Serum eine Hüllantigen-Antikörperreaktion darstellt (Schütze 1932; Bhatnagar 1940 u.a.). So findet die Inagglutinabilität von Past. pestis im Immunserum gegen Past. pseudotuberculosis im Fehlen von Antikörpern gegen das Hüllantigen ihre Erklärung.

3. T o x i n e

Ein Exotoxin konnte Thal (1954) in Tierversuchen für die meisten Stämme der O-Gruppe III nachweisen. Es verhält sich thermolabil: wird es vor dem Tierversuch 30 Minuten bei 56° C erwärmt, bleibt seine toxische Wirkung aus.

4. S e r o l o g i s c h e U n t e r s u - c h u n g s m e t h o d e n

A g g l u t i n a t i o n s r e a k t i o n
Zeitweilig hielt man die Agglutinationsreaktion wegen der Neigung von Past. pseudotuberculosis zur S p o n t a n a g g l u t i n a t i o n für ungeeignet. Später wurde erkannt, daß bei Verwendung geeigneter Antigene mit der A g g l u t i n a t i o n s m e t h o d e ein sicherer A n t i g e n - A n t i k ö r p e r n a c h w e i s m ö g l i c h i s t .

Von den in der Literatur erwähnten Verfahren zur Ausschaltung der Spontanagglutination sei hier nur die ausschließliche Verwendung bei 22° C gezüchteter Leber oder bei 60° C bzw. mit 0,25 - 0,5% Phenol, 0,1 - 0,25% Formalin schonend abgetöteter Kulturen erwähnt.

Zur Antigenanalyse sollen nur Stämme verwendet werden, die in Glattform vorliegen und nicht spontan agglutininieren.

Methodisch kann der Weg der Objektträger oder der Röhrchenagglutination eingeschlagen werden.

A n t i k ö r p e r n a c h w e i s

Thal (1954) und Knapp (1956) sowie andere Autoren berichten über den Nachweis agglutinierender Antikörper gegen O- und H-Antigene der fünf Typen von Past. pseudotuberculosis in tierischen und menschlichen Immunsera bei Verwendung lebender oder schonend abgetöteter Vollantigene.

Bei Patienten, die an der "appendizitischen" Verlaufsform der menschlichen Pseudotuberkulose erkrankt waren, bei Kaninchen und Affen, die mit nicht tödlichen Dosen von Past. pseudotuberculosis (Typ I) infiziert waren, fand Knapp keine oder nur in sehr niedrigen Titern H-Agglutinine.

Positive Agglutinationsreaktionen der Stämme vom Typ I, III und V sind s p e z i f i s c h .

Eine positive Agglutination von Stämmen der Typen II und IV ist u n s p e z i f i s c h . Der serologische Beweis ihrer Zugehörigkeit zu Past. pseudotuberculosis geschieht durch Absättigungsversuche.

Methodisch führt man am besten jeden Widal mit einer Kochsalz- und Serumkontrolle durch, wobei die Konzentration des Kontrollserums der ersten Verdünnung des Patientenserums entsprechen soll. - Beim Nachweis niedrigerer Titer muß eine Wiederholung der Widalreaktion mit frischen Antigenen, neuer Kochsalzlösung und, soweit möglich, einer weiteren Serumprobe vorgenommen werden (Knapp).

Wegen der unterschiedlich starken Agglutinabilität verschiedener Stämme desselben Typs setzt man die Widalreaktion mit mehreren Stämmen desselben Typs an.

Baron et al. (1961) gelang aus einem Lymphknoten, der im Verlaufe einer Operation bei einer intestinalen Invagination pseudotuberkulöser Ätiologie entnommen wurde, die Isolierung eines Stammes (souche Leb...) vom Typ I, bei dem die Agglutinationstiter gegenüber

diesem eigenen homologen Stamm stets niedriger waren als gegenüber heterologen Stämmen.

K o m p l e m e n t b i n d u n g s - r e a k t i o n

Die KBR erwies sich in systematischen Untersuchungen über das Vorkommen komplementbindender Antikörper in m e n s c h l i c h e n S e r a (Knapp und Steuer 1956) der Agglutinationsreaktion unterlegen. Sie besitzt folglich in der Serodiagnostik der menschlichen Pseudotuberkulose nur theoretisches Interesse. Ähnliches gilt auch für die Präzipitationsreaktion. Über weitere Einzelheiten der Serodiagnostik wurde im Zusammenhang mit klinischen Fragen berichtet.

I m m u n i t ä t

1. A k t i v e I m m u n i t ä t

Thal (1954) teilte mit, daß schon die einmalige Impfung mit 1,0 ccm einer gut ausgewachsenen Rinderbouillon-Kultur seines avirulenten Stammes 32/IV gegen die experimentelle Pseudotuberkulose des Meerschweinchens für die Dauer von etwa 4-5 Monaten post vaccinationem schützte.

Seine und die Beobachtungen früherer Autoren lassen sich so zusammenfassen, daß eine aktive Immunität von Versuchstieren durch ein- oder mehrmalige parenterale Verabreichung von lebenden oder abgetöteten Kulturen zu erreichen ist. - Über die Immunitätsverhältnisse beim Menschen nach Überstehen einer Infektion ist dagegen bisher nichts bekannt.

Die Versuche von Thal (1954) mit dem Stamm 32 der O-Gruppe IV zeigten ferner, daß dieser gegen die Infektion mit Stammvertretern der serologisch heterologen O-Gruppen I, II, III und V schützt. Er zieht daraus den Schluß, daß der serologischen Heterogenität demnach die immunbiologische Einheitlichkeit der *Pasteurella pseudotuberculosis*-

S t ä m m e g e g e n ü b e r s t e h t .

Weiter unterscheidet Thal eine antiinfektiöse Immunität, wie sie bei Zuführung von avirulenten Kulturen erreicht wird und eine antitoxische Immunität, die sich gegen die toxische und infektiöse Wirkung toxischer Stämme von *Past. pseudotuberculosis* Typ III, aber nicht gegen eine Infektion mit virulenten atoxischen Stämmen richtet.

Im nichtimmunen Organismus breiten sich die Keime, die virulent waren und subcutan injiziert wurden, in weniger als 24 Stunden über den gesamten Organismus aus.

Eine Immunisierung durch abgetötete Kulturen kann nur durch mehrmalige Injektion großer Antigenmengen erreicht werden.

Die Einträufelung der Erreger auf die Conjunctiva sowie die Scarifikation der Cornea führen nach Lollaret (1961) beim Meerschweinchen zu einem wirksamen Schutz gegen eine erneute Injektion mit *Past. pseudotuberculosis* oder *Past. pestis* auf okulärem oder intraperitonealem Weg. Bei einer subkutanen Infektion mit *Past. pseudotuberculosis* ist dieser Schutz unvollkommen. - Die Inoculation von *Past. pseudotuberculosis* in die Camera aquosa schützt Meerschweinchen gegen eine oculäre oder peritoneale Injektion mit demselben Keim, aber sie führt keinen Schutz gegen eine Injektion von *Past. pestis* auf demselben Weg herbei.

2. A l l e r g i s c h e R e a k t i o n e n

Allergische Hauterscheinungen bei infizierten Tieren wurden von mehreren Autoren beobachtet (Literatur bei Knapp 1959).

Goret et al. (1957) berichten über eine spezifische allergische Reaktion bei Katzen: die mit Pseudotuberkulose infizierten Tiere reagierten auf das spezifische Antigen mit einer starken Temperaturerhöhung, welche aber nicht auf Tuberkulin- oder Malleininjektionen hin zu beobachten war.

V o r v e r s u c h e

Zur experimentellen Typenbestimmung der im Institut für Zoonosenforschung gesammelten Stämme von *Past. pseudotuberculosis* war zunächst die Herstellung geeigneter Testseren der fünf Typen des Erregers notwendig.

H e r s t e l l u n g d e r T e s t s e r a ^x

a) M e t h o d i k

Hinsichtlich der Methodik bei der Herstellung der Testsera diente die von Knapp (1956) angegebene Technik zur "Gewinnung der Immunsera" als richtungweisend.

H e r s t e l l u n g d e r O - A n t i g e n e
Als O-Antigene dienten 48 Stunden bei 22° C bebrütete Schrägagarkulturen, die mit physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt wurden. Zur Ausschaltung der H-Antigene wurden die mit physiologischer Kochsalzlösung suspendierten Kulturen 2 1/2 Stunden im Dampftopf auf 100° C erhitzt.

H e r s t e l l u n g d e r I m m u n s e r a
Bei Kaninchen erhält man agglutinierende Sera durch intravenöse Injektion der O-Antigene in Abständen von 4-5 Tagen. Die Zahl der Injektionen wird dabei von der durch laufende Kontrollen bestimmten Titerhöhe abhängig gemacht. Mit 3-5 Injektionen (0,25; 0,5; 1,0; 1,0; 1,0 ml usw.) einer mit 10 ml 0,85%igen Kochsalzlösung abgeschwemmten 48stündigen, bei 22° C bebrüteten Schrägagarkultur wurden beim immunisierten Kaninchen meist ausreichende Titer erreicht. Zur Konservierung der inaktivierten Sera diente Phenol in einer Endkonzentration von 0,25%.

OH-Sera wurden mit den Teststämmen Typ I-V bei Knapp ohne Schwierigkeiten durch Immunisierung von Kaninchen mit im Wasserbad bei 65° C schonend abgetöteten Suspensionen gewonnen. Zur Herstellung der H-Sera wurden die OH-Sera mit O-Antigen abgesättigt.

^x Die zur Herstellung der Testsera notwendigen fünf Serotypen von *Past. pseudotuberculosis* wurden von Herrn Prof. Dr. Knapp (Tübingen) und Herrn Dr. Thal (Stockholm) freundlicherweise zur Verfügung gestellt.

Eine Modifikation der Technik von Knapp wurde nur darin vorgenommen, daß die zur Serumherstellung verwandten Kaninchen zum Teil intraperitoneal injiziert wurden.

b) E r g e b n i s s e

Die so gewonnenen Testseren wurden zunächst auf die Höhe ihres Agglutinintiters gegenüber dem homologen Antigen geprüft. Die Ergebnisse dieser mit Hilfe der Widalreaktion vorgenommenen Agglutinationsreaktionen sind in nachfolgender Tabelle 1 zusammengefaßt:

Tabelle 1 Höhe des Agglutinintiters der
hergestellten Testsera gegen-
über ihrem homologen Antigen.

	SO I	SO II	SO III	SO IV	SO V
AO I	1280	-	-	-	-
AO II	-	2560	-	-	-
AO III	320	-	1280	-	-
AO IV	-	-	-	2560	-
AO V	-	-	-	-	2560

Abkürzungen: AO = Antigen O
SO = Serum O

Das Ablesen dieser Ergebnisse der Röhrchenagglutination wurde durch die Verwendung älterer ungereinigter Antigene erschwert. Bei der Agglutination von O-Antigen III mit dem O-Serum I handelt es sich wahrscheinlich um eine Mitreaktion, einem bei später durchgeführten Agglutinationsversuchen ebenfalls häufiger beobachteten Phänomen, welches auch bei Mollaret (1960) erwähnt wird.

Die H-Seren, die hergestellt worden waren, wurden nicht weiter verwendet, da Thal (1954) auf Grund seiner Versuchsergebnisse der Erfassung des H-Antigens bei einer serologischen Stammbestimmung keinen praktischen Wert beimißt.

Serologische Typenbestimmung

a) Methodik

Der Ansatz der Widalreaktion erfolgte nach den Hinweisen von Knapp mit einer Kochsalz- und Normalserumkontrolle. Gute Erfahrungen konnten mit dem von Thal (1954) angegebenen Verfahren gemacht werden, der statt 1 ml nur 0,5 ml der jeweiligen Serumverdünnungen in die Röhrchen gab.

Als Antigene wurden ausschließlich 48 Stunden bei 22° C gezüchtete, mit 0,85%iger Kochsalzlösung abgewaschene Kulturen verwendet. Wegen der oben geschilderten Schwierigkeiten beim Ablesen der Agglutinationsreaktion wurden die Antigene gereinigt, indem sie 1 Stunde bei 5.000 T/Min zentrifugiert wurden. Der Überstand wurde abgekippt und der festhaftende Bodensatz anschließend wieder in frischer 0,85%iger Kochsalzlösung suspendiert. Von dieser Suspension wurden je 2 Tropfen der jeweiligen Serumverdünnung zugegeben und durch kräftiges Schütteln mit den Serumverdünnungen vermischt.

Die Agglutinationsreaktion wurde bei 37° C 20 Stunden lang im Brutschrank inkubiert. Das Ablesen der Widalreaktion erfolgte unter Berücksichtigung des Agglutinationstyps und dem Grad der Klärung des Überstandes. Als Titer wurde hierbei die Serumverdünnung des letzten Röhrchens mit klarem Überstand angegeben (nach Thal 1954).

b) Ergebnisse

Die Agglutinate erwiesen sich im allgemeinen als grobkörnig bis schollig, zumindest in den niedrigen Serumverdünnungen bis etwa 1 : 640.

Als Vororientierung diente die Objektträgeragglutination. Die durch sie und die anschließende Agglutinationsreaktion nach Widal gewonnenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 2 aufgeführt:

Tabelle 2

Die Zugehörigkeit der untersuchten
Stämme zu den fünf Serotypen von
Past. pseudotuberculosis.

STAMM NR.	OBJEKTTRÄGERTEST	WIDALAGGLUTINATION	HERKUNFT
1	IV + ; II (+)	IV 1 : 320	Hase
2	I + ; II (+)	I 1 : 640	Hase
3	II + ; I (+)	II 1 : 5120	Hase
4	I + ; II (+)	I 1 : 10240	Mara
5	I +	I 1 : 640	Wildkatze
6	II + ; I (+)	II 1 : 640	Hase
7	III + ; V (+)	III 1 : 640	Hase
8	IV + ; III (+)	IV 1 : 640	Katze
9	I +	I 1 : 1280	Hase
10	I +	I 1 : 1280	Hase
11	II +	II 1 : 1280	?
12	II +	II 1 : 2560	Zwerg- manguste

Bei allen Stämmen, die sich als den Serotypen II und IV zugehörig erwiesen, wurde eine "Bunte Reihe" angesetzt, um sie so gegen die in Frage kommenden Salmonellenuntergruppen abzugrenzen. Die durchgetesteten Stämme zeigten das folgende in Tabelle 3 wiedergegebene Verhalten:

Tabelle 3

Vergleich des biochemischen Verhaltens
der fraglichen Stämme mit dem typischen
Verhalten von Past. pseudotuberculosis
mit Hilfe der "Bunten Reihe".

	1	3	6	8	11	12	PAST.PSEUDOTUBERCULOSIS
LAKTOSE	-	-	-	-	-	-	-
DEXTROSE	+	+	+	+	+	+	+
SACCHAROSE	-	-	-	-	-	-	-
SALICIN	+ ^x	+ ^x	+ ^x	+ ^x	+ ^x	+ ^x	+ (positiv nach 1-5 Tagen)
INDOL	-	-	-	-	-	-	-
ARABINOSE	+	+	+	+	+	+	+
DULCIT	-	-	-	-	-	-	-
MANNIT	+	+	+	+	+	+	+
RHAMNOSE	+	+	+	+	+	+	+

^x verzögert

D. DISKUSSION DER ERGEBNISSE UND ZUSAMMENFASSUNG

Unter den 12 Stämmen von *Pasteurella pseudotuberculosis* sind am häufigsten Stämme vom Typ I vertreten, nämlich fünfmal. Dies entspricht den Ergebnissen, die Autoren, welche ähnliche Typenbestimmungen bei Stämmen tierischer Herkunft durchführten, erhielten (Thal 1954, Weidenmüller 1959).

Überraschend häufig kommen Stämme vom Typ II im Einzugsgebiet des Institutes für Zoonosenforschung (Frankfurt am Main) vor, insgesamt viermal.

Typ III ist mit einem Stamm vertreten; zwei Stämme der serologischen Gruppe IV konnten nachgewiesen werden.

Die Höhe des Titers bei den verschiedenen Stämmen desselben Typs ist bisweilen sehr verschieden: Das O-Serum I zeigt gegen den Stamm 4 einen Titer von 1 : 10240, während es gegen den Stamm 5 nur einen Titer von 1 : 640 ergibt. - Eine Erklärung hierfür dürfte in der "unterschiedlich starken Agglutinabilität verschiedener Stämme desselben Typs" (Knapp 1959) liegen.

Die 12 bei Tiersektionen isolierten Stämme von *Past. pseudotuberculosis* beweisen, daß, wie zu vermuten, im hessischen Raum die Pseudotuberkuloseerkrankung bei Tieren verbreitet ist.

Auch im hessischen Gebiet muß daher mit menschlichen Infektionen durch *Past. pseudotuberculosis* gerechnet werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist im Raume Frankfurt am Main in den Monaten Juni/Juli 1953 eine Endemie, verursacht durch *Past. pseudotuberculosis*, abgelaufen. Es erkrankten dabei 60 Frauen, die an einer Gemeinschaftsverpflegung teilgenommen hatten.

Folgende Berufsgruppen erscheinen durch das Vorkommen von Pseudotuberkulose-kranken Tieren unter Umständen gefährdet: Jäger sowie das Personal der Land- und Forstwirtschaft, besonders während des zeitigen Frühjahrs,

wenn das Wild, vor allem die Hasen, sich an den wenigen schneefreien nahrungsbietenden Stellen zusammenfinden und dadurch die Ausbreitung der Erkrankung beschleunigt wird (Weidenmüller).

Epidemiologisch sind möglicherweise solche bei dem Aufspüren kranken Wildes beteiligten Jagdhunde von Bedeutung, die sich bei kranken Tieren infiziert haben.

Weiter sind auch das Personal von Wild- und Geflügelhandlungen sowie Hausfrauen, die mit infiziertem Wild in Berührung kommen, als gefährdet zu betrachten.

Zwei Stämme konnten von Zootieren (Mara, Zwergmanguste) isoliert werden. Damit dürfte bei dem Tierpflegepersonal zoologischer Gärten ebenfalls mit Infektionen gerechnet werden. Als Zoonosen verursachender Erreger läßt *Past. pseudotuberculosis* uns aber auch den Blick auf Tiere richten, die einen direkten oder indirekten Kontakt mit dem Menschen haben und besonders häufig an Pseudotuberkulose erkranken. Eine wichtige epidemiologische Fährte führt zu den Vögeln, und hier vor allem zu den Ziervögeln. Da Daniels im Zusammenhang mit der epidemiologischen Abklärung eines Falles von menschlicher Pseudotuberkulose der Erregernachweis aus den Exkreten eines Kanarienvogels auf einem Spezialnährboden gelungen ist, scheint die systematische Erforschung der Durchseuchung von Ziervögeln mit *Past. pseudotuberculosis* nötig zu sein.

Eine weitere Gruppe von Tieren ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen: die Hauskatzen. Wahrscheinlich infizieren sie sich bei Mäusen; diese stellen nach Olt das biologische Reservoir für *Past. pseudotuberculosis* dar. Auch von dieser Seite her sollte also dem Mäuse- und Rattenbefall Einhalt geboten werden.

Nahrungsmittel können bei der Übertragung von *Past. pseudotuberculosis* eine Rolle spielen und damit zu einer Massenerkrankung, wie sie in dieser Arbeit beschrieben wird, führen. Die Untersuchungen von Knapp über die Haltbarkeit des Erregers in der Milch weisen auf die Not-

wendigkeit hin, diese mögliche Infektionsquelle zu beachten. Die Verbraucher von Milch sind vor allem Kinder, die offensichtlich eine besondere Disposition für eine Pseudotuberkuloseerkrankung besitzen.

Die völlige Klärung der epidemiologischen Frage ist eine wichtige Forderung der vorbeugenden Medizin. Deshalb seien hier nochmals die Ausführungen Matzdorffs wiedergegeben, der bei menschlichen Erkrankungen, die durch *Past. pseudotuberculosis* verursacht wurden, eine Ortsbesichtigung unter Mitwirkung von Amtsarzt und Amtstierarzt für notwendig hält.

Über die Klinik der menschlichen Pseudotuberkulose ist ausführlich berichtet worden. Einige Punkte sollen nochmals erwähnt werden. Wegen der allgemeinen Verbreitung der Erkrankung bei Tieren kann stets mit menschlichen Infektionen gerechnet werden. Die klinisch bedeutendste Verlaufsform ist die "appendizitische", von der hauptsächlich Kinder und Jugendliche befallen sind. Im Gegensatz zur septisch-typhösen nehmen die "appendizitische" und die gastro-enteritische Verlaufsform in der Regel eine gutartige Entwicklung. Die "appendizitische" Verlaufsform weist außerdem eine starke Selbstheilungstendenz auf.

Selten treten die Darmwandläsionen in den Vordergrund; es können dann atypisch verlaufende, bedrohliche Krankheitsfälle auftreten. Deshalb wird von verschiedenen Autoren auf die Notwendigkeit einer rechtzeitigen Chemotherapie (Streptomycin, Tetracycline) hingewiesen.

Die klinische Einweisungsdiagnose der "appendizitischen" Verlaufsform lautet auf "Appendicitis acuta". Damit fällt diese Verlaufsform unter die bei der Differentialdiagnose rechtsseitiger Unterbauchbeschwerden zu berücksichtigenden Erkrankungen.

Der Appendix erweist sich nach der Laparotomie meistens nicht als entzündlich verändert. Vielmehr stehen Veränderungen vor allem der mesenterialen Lymphknoten im Sinne

einer abszedierenden retikulozytären Lymphadenitis (MASSHOFF) im Vordergrund.

Die diagnostische Abgrenzung der mesenterialen Lymphadenitiden pseudotuberkulöser Ätiologie ist mit Schwierigkeiten verbunden, auf die in dieser Arbeit ausführlicher eingegangen wurde. - Die Diagnose stützt sich vor allem auf den serologischen Agglutininnachweis mit Hilfe der Agglutinationsreaktion nach Widal.

Eine Reihe von Fragen auf dem Gebiet der Epidemiologie, Pathogenese und Therapie der menschlichen Pseudotuberkuloseerkrankung bleibt noch offen und bedarf weiterer Klärung.

E. S C H L U S S Ä T Z E

- 1) Im experimentellen Teil dieser Arbeit waren 12 Stämme von *Pasteurella pseudotuberculosis* (rodentium) auf ihre serologische Typenzugehörigkeit hin zu überprüfen.
- 2) 7 dieser Stämme sind bei Hasen, 3 bei Zootieren und 1 Stamm bei einer Katze isoliert worden; ein weiterer Stamm war unbekannter Herkunft.
- 3) Nach der bei Knapp (1956) angegebenen Technik zur "Gewinnung der Immunsera" wurden Testseren der fünf Typen des Erregers hergestellt.
- 4) Mittels der Agglutinationsreaktion nach Widal konnten fünfmal Typ I, viermal Typ II, einmal Typ III und zweimal Typ IV nachgewiesen werden. Stämme der serologischen Gruppe V waren nicht vertreten.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Albrecht, H.: Zur Ätiologie der Enteritis follicularis suppurativa. Wien.klin.Wschr. 1910, 991
- Arnulf, G.: A propos des adénites mésentériques à Pasteurella pseudotuberculosis. Mém. Acad.Chir. 86, 181-4 (1960)
- Adénites mésentériques à Pasteurella pseudotuberculosis. Arch.Mal.Appar.Dig. 49, 828-33 (1960)
- Baron, M. et G. Labbe, et H. Mollaret: Invagination intestinale et adénite mésentérique. Un cas dû à une adénite à pasteurella pseudotuberculosis. Arch.Franc.Pédiat. 18, 512-6 (1961)
- Beerens, H.: Un nouveau cas de Pseudo-Tuberculose humaine confirmée par l'isolement de la souche d'adénopathies mésentériques. Ann.Inst.Pasteur 98, 613-4 (1960)
- , B. Combemale, F. Beuscart: Un cas d'adénite mésentérique à pasteurella pseudo-tuberculosis. Lille chir. 16, 237-9 (1961)
- Berger, K.: Chemotherapieversuche an Pasteurella pseudotuberculosis. Inaug.-Diss. Tübingen 1957
- Berthon, H. Mollaret: Un nouveau cas d'adénopathie iléo-mésentérique à Pasteurella pseudo-tuberculosis. Mém. Acad.Chir. 86, 173-4 (1960)
- Bhatnagar, S.S.: Bacteriological studies on Pasteurella pestis and Pasteurella pseudotuberculosis, Part.I and II. Ind.J.med.Res. 28, 1, 17 (1940)
- Bonnet, P.-M., J.-L. Desgouttes, Ch.Thomas-Trévoux, Férolidi, A.Cornet et H. Mollaret: Pasteurellose humaine, à Pasteurella pseudo-tuberculosis. (A propos d'une adénopathie mésentérique pseudo-tumorale.) Arch.Mal.Appar.Dig. 50, 556-60 (1961)
- Borg K., E. Thal: Pseudotuberkulosen (Pasteurella pseudo-tuberculosis) som zoonos. Svensk.Läkartidn. 58, 1923-35 (1961)
- Böttger, G.: Zur Klinik der enteralen Verlaufsform der Pseudotuberculose. (Abszedierende retikulozytäre Lymphadenitis mesenterialis). München.Med.Wschr. 104, 2398-2403 (1962)

- Braun, O.H. und
K. Müller: Über den Nachweis von Agglutininen
gegen *Pasteurella pseudotuberculosis*
bei Kindern.
Z. Kinderheilk. 80, 7 (1957)
- Braun, O.: Zur Lymphadenitis mesenterialis
(MASSHOFF).
Wien.Klin.Wschr. 72, 478-80 (1960)
- Brenner, H.: Zur Klinik der ileocaecalen Pseudo-
tuberkulose.
Wien.Klin.Wschr. 72, 480-2 (1960)
- Daniëls, J.J.H.M.: Enteral Infection with Past.Pseudo-
tuberculosis.
Brit.Med.J. 5258, 997 (1961)
- , M.S.M.Daniëls-
Bosman: Lymphadenitis mesenterialis, veroor-
zaakt door *Pasteurella pseudotuber-*
culosis, verlopend onder het beeld
van acute appendicitis.
Ned. T. Geneesk. 104, 922-6 (1960)
- Davies, D.A.L.: The smooth and rough somatic antigens
of *Pasteurella pseudotuberculosis*.
J. Gen.microbiol. 18, 118 (1958)
- Dideoxysugars of *Pasteurella pseudo-*
tuberculosis-spezific polysaccharides,
and the occurrence of ascarylose.
Nature (Lond.) 191, 43-4 (1961)
- Desjacques, P.
L. Fonlupt: Un nouveau cas d'adénite mésentérique
aiguë à *Pasteurella pseudo-tuberculosis*.
Arch.Mal.Appar.Dig. 50, 561-2 (1961)
- Destombes, P.
H. Mollaret: L'adénite mésentérique aiguë à
"*Pasteurella pseudo-tuberculosis*"
(Bacille de Malassez-Vignal)
III.-Etude anatomo-pathologique.
Presse Méd. 68, 1485-8 (1960)
- Duron, R.P.: La lymphadénite mésentérique aiguë
chez l'enfant. Rôle de "*Pasteurella*
pseudotuberculosis".
Thèse de Médecine.Paris 1959
- Edelhoff, J.: Über die abszedierende retikuläre
appendizitiforme Lymphadenitis
mesenterica (MASSHOFF).
Kinderärztl.Prax. 29, 97-105 (1961)
- Favre, Franck de
Préaumont,
H. Mollaret,
Espinassouze: A propos de deux observations
d'adénite mésentérique aiguë
à bacille pseudotuberculosis.
Mem.Acad.Chir. 86, 291-5 (1960)

- Flamm, H.,
G. Wiedermann: Zur Methodik der serologischen
Tularämie-Diagnostik.
Zbl.Bakt.(Orig.) 180, 254-63 (1960)
- Girard, G.,
H. Leger,
J. Paulhet,
A. Duffau: Premier cas autochtone d'adénopathie
mésentérique aiguë à Pasteurella
pseudotuberculosis confirmé par la
sérologie.
Presse Méd. 67, 249-50 (1959)
- Goidin,
H. Mollaret: A propos des adénites mésentériques
à "Pasteurella pseudotuberculosis".
Mém. Acad.Chir. 86, 199 (1960)
- Goret, P.,
L. Joubert,
Ch. Pilet: Recherches expérimentales sur la
pseudotuberculose.
I.-Infection du Cobaye. Rôle de
l'allergie.
II.-Pseudo-tuberculose du Chat.
Diagnostic allergique expérimental.
III.-Infection expérimentale du Chat.
Rôle de l'allergie.
C.R.Soc.Biol. 151, 1866-8 (1957)
2062-4 (1957)
2116-9 (1957).
- Graber, H.: Der appendizitische Symptomenkomplex
als Folge einer enteralen Infektion
mit Pasteurella pseudotuberculosis.
Chirurg 27, 401 (1956)
- u. W. Knapp: Die abscedierende retikulocytäre
Lymphadenitis mesenterialis (MASSHOFF)
als Bestandteil eines enteralen Pri-
märkomplexes und Folge einer Infektion
mit Pasteurella pseudotuberculosis.
Frankf.Z.Path. 66, 399 (1955)
- Hafter, E.: Gedanken zur Ätiologie der Enteritis
regionalis Crohn.
Gastroenterologia (Basel) 94, 47-51
(1960)
- Harisijades, S.S.: Examination of the action of strepto-
mycin on Pasteurella pseudotuberculosis
in embryonated hen's eggs.
Acta med.jugosl. 7, 34 (1953)
- Hecker, W. Ch.: Zur Pasteurella-pseudotuberculosis-
Erkrankung (Rodentiose) beim Menschen.
Arch.Kinderheilk. 156, 151 (1957)
- Hejslar, M. u.
B. Lukasch: (Quantitative Studie der Sensibilität
der Gattung Pasteurella gegenüber be-
stimmten Antibiotika in vitro.)
Russisch mit englischer Zusammenfas-
sung.
Antibiotiki 7, 135-40 (1962)

- Helluy, J.-R.,
E. de Lavergne,
J.-C. Burdin,
J. Schmitt et
G. Percebois:
L'allergie cutanée dans la Pseudotuber-
culose expérimentale du lapin.
Ann.Inst.Pasteur 99, 891-6 (1960)
- Ippen, R. u.
L. Stoll:
Pasteurella pseudotuberculosis
bei einem Virginiahirsch.
Tierärztl.Wschr. 72, 439-40 (1959)
- Joyeux, R. et
R. Colin:
Adénite aiguë mésentérique à pasteu-
rella pseudotuberculosis.
Montpellier Med. 59, 176-8 (1961)
- Kämmerer, H. u.
G. Fuchs:
Klinischer Beitrag zur appendizitischen
Verlaufsform der menschlichen Infektion
mit Pasteurella pseudotuberculosis.
Chirurg 31, 324-6 (1960)
- Kauffmann, F.:
Vergleichende Untersuchungen an Pseudo-
tuberkulose-, Paratyphus-, Pasteurella-
und Pestbakterien.
Z.Hyg.Infektionskr. 114, 97 (1933)
- Knapp, W.:
Past. pseudotuberculosis als Erreger
einer mesenterialen Lymphadenitis
beim Menschen.
Zbl.Bakt. 161, 422 (1954)
- Die diagnostische Bedeutung der anti-
genen Beziehungen zwischen Past.pseudo-
tuberculosis und der Salmonella-Gruppe.
Zbl.Bakt. (Orig.) 164, 57 (1955)
- Die Agglutinationsreaktion und ihre
Besonderheiten in der Serodiagnostik
menschlicher Infektionen mit Pasteu-
rella pseudotuberculosis.
Z.Hyg.Infektionskr. 143, 261 (1956)
- Pasteurella pseudotuberculosis unter
besonderer Berücksichtigung ihrer
humanmedizinischen Bedeutung.
Ergeb.Mikrobiol.Immunitätsforsch.
32, 196-269 (1959)
- Das appendicitische Krankheitsbild
bei Kindern nach Infektion mit Pasteu-
rella pseudotuberculosis.
Langenbeck.Arch.Klin.Chir. 292, 437-40
(1959)
- Über weitere antigene Beziehungen
zwischen Pasteurella pseudotuberculosis
und der Salmonella-Gruppe.
Z.Hyg.Infektionskr. 146, 315-330
(1959/60)

- Knapp, W. u.
W. Maßhoff: Zur Aetiologie der abscedierenden
reticulocytären Lymphadenitis.
Deutsch.Med.Wschr. 1954, 1266.
- u. W. Steuer: Untersuchungen über den Nachweis
komplementbindender und agglutinie-
render Antikörper gegen Past.pseudo-
tuberculosis in Sera infizierter und
immunisierter Menschen und Tiere.
Z.Immunitätsforsch. 113, 370 (1956)
- Konrath, M.: Todesfälle nach Infektion mit
Pasteurella pseudotuberculosis.
(Sitzungsbericht)
Zbl.Allg.Path. 100, 355 (1959)
- Kuhlmann, F. u.
W. Herrmann: Lymphadenitis mesenterialis und
Enteritis durch Pasteurella pseudo-
tuberculosis.
Med.Klin. 1955, 1735.
- Kuhlmann, F. u.
R. Isebarth: Das klinische Bild der Lymphadenitis
mesenterialis.
Med.Klin. 1954, 1605.
- Lataix, P.,
H. Mollaret,
M. Coulet,
M. Perny: Double observation d'adénite mésentérique à Pasteurella pseudotuberculosis.
Mém.Acad. Chir. 85, 721-7 (1959)
- Lawton, W.D.,
F.M. Fukui,
M.J. Surgalla: Studies on the antigens of pasteurella
pestis and pasteurella pseudotuber-
culosis.
J.Immun. 84, 475-9 (1960)
- Maglione, E.: Contributo allo studio della pseudo-
tuberculosis dei roditori.
Ann.Fac.Med.Vet.Torino 5, 249 (1955)
- , F. Ceretto: Contributo allo studio della pseudo-
tuberculosis dei roditori.
Ann.Fac.Med.Vet.Torino 5, 249 (1956)
- Maßhoff, W.: Eine neuartige Form der mesenterialen
Lymphadenitis.
Deutsch.Med.Wschr. 1953, 532
- Die Pseudotuberkulose des Menschen.
Deutsch.Med.Wschr. 87, 915-20 (1962)
- u. W. Dölle: Über eine besondere Form der sog.
mesenterialen Lymphadenitis: "Die
abscedierende reticulocytäre Lymph-
adenopathie."
Virchow Arch.Path.Anat. 323, 664 (1953)

- Matzdorff, F.: Zur Epidemiologie der Pasteurella-pseudotuberculosis-Infektion beim Menschen.
Öff.Gesundheitsdienst 24, 54-9 (1962)
- Mollaret, H.: L'adénite mésentérique aiguë à "Pasteurella pseudo-tuberculosis". (Bacille de Malassez et Vignal). A propos de 30 observations. I.-Etude clinique sérologique et bactériologique.
Presse Méd. 68, 1375-8 (1960)
- A propos de l'action in vivo de l'auréomycine sur Pasteurella pseudotuberculosis (bacille de Malassez et Vignal).
C.R. Soc.Biol. 155, 31-3 (1961)
- Contribution à l'étude des caractères biochimiques de Pasteurella pseudotuberculosis (Bacille de Malassez et Vignal).
Ann.Inst.Pasteur 100, 687-90 (1961)
- Contribution à l'étude de l'inoculation par voie oculaire de Pasteurella pseudotuberculosis (bacille de Malassez et Vignal).
Ann.Inst.Pasteur 100, 753-64 (1961)
- Morger, R.: Zur "appendizitischen" Form der Pasteurella-pseudotuberculosis-Infektion beim Kind.
Praxis 51, 142-4 (1962)
- Olivo, R.: Aureomicina e recettività del coniglio alla pasteurellosi da P.pseudotuberculosis rodentium.
Boll.Soc.Ital.Biol.Sper. 28, 1731; 29, 1032 (1953)
- Olt, A.: Über das seuchenhafte Auftreten der Rodentiose unter den Hasen.
Z. Infektionskr.Haustiere 52, 89 (1938)
- Pallaske, G.: Beitrag zur Patho- und Histogenese der Pseudotuberkulose (Bact.pseudotuberculosis rodentium U der Tiere).
Z.Infektionskr.Haustiere 44, 43 (1933)
- u. A. Meyn: Über die Pseudotuberculose (Bact. pseudotb.rod.) bei Katzen.
Deutsch.Tierärztl.Wschr.1932, 576.

- Parnas, J.: L'épreuve esculinique dans le diagnostic de la peste et de la pseudotuberculose. Ann.Inst.Pasteur 100, 691-2 (1961)
- Plankina, S.A. u. N.S. Ognewa: (Ein Fall von Isolierung des Pseudotuberkulose-Pathogens bei Marmota baibacina.) Russisch. Zh.Mikrobiol. 32, 124-7 (1961)
- Randall, K.J., N.S.Mair: Family outbreak of Pasteurella pseudotuberculosis infection. Lancet 1, 1042-3 (1962)
- Sander, K.: Beitrag zur abscedierenden reticulocytären Lymphadenitis mesenterialis (MASSHOFF). Zbl.Chir.83, 1281 (1958)
- Sasaki, T.: Monosaccharides composition of the antigenic polysaccharide of Pasteurella pseudotuberculosis rodentium. Nature (Lond.) 179, 920 (1957)
- Schmidt, J.: Über Pasteurella pseudotuberculosis - Infektionen des Menschen. Arch.Hyg.Bakt. 143, 262-86 (1959)
- Untersuchungen über die Durchseuchung der Bevölkerung mit Pasteurella pseudotuberculosis. Zbl.Bakt. (Orig.) 180, 530-6 (1960)
- Schütze, H.: Bacterium pseudotuberculosis rodentium. Receptorenanalyse von 18 Stämmen. Arch.Hyg. (Berl.) 100, 181 (1928)
- Studies on B.pestis antigens: II.The antigenic relationship of B.pestis and B.pseudotuberculosis rodentium. Brit.J.Exp.Path. 13, 289 (1932)
- Thal, E.: Untersuchungen über Pasteurella pseudotuberculosis unter besonderer Berücksichtigung ihres immunologischen Verhaltens. Akademisk Avhandling, Lund 1954 Diss.med.vet.
- Relations immunologiques entre Pasteurella pestis et Pasteurella pseudotuberculosis. Ann.Inst.Pasteur 91, 68 (1956)

- Toucas, M.,
G. Girard,
et L. Le Minor: Relations antigéniques entre les
Salmonella du groupe D et Pasteurella
pseudotuberculosis Type IV.
Ann.Inst.Pasteur 91, 597 (1956)
- Ulyanova, N.I.: (Zur Frage der natürlichen Herde der
Pseudotuberkulose.) Russisch, mit
englischer Zusammenfassung.
Zh.Mikrobiol. 12, 87-91 (1961)
- Vincent et Darsy: Adénite iléo-mésentérique à Pasteurella
pseudotuberculosis.
Arch.Mal.Appar.Dig. 50, 562-4 (1961)
- Weidenmüller, H.: Zur Rodentiose bei Tier und Mensch.
Tierärztl.Umsch. 14, 256-9 (1959)

LEBENS LAUF

Am 4.12.1936 wurde ich als Sohn des Werbekaufmanns Erich Z i l l e r und seiner Ehefrau Margarete, geb. Schmidt, in Berlin geboren.

Zu Beginn des Jahres 1939 übersiedelten meine Eltern nach Frankfurt am Main. 1943 wurde ich dort eingeschult. Gegen Ende des Jahres 1943 wurde meine Mutter mit mir nach Essershausen (Oberlahnkreis) evakuiert, wo ich bis 1948 die Volksschule besuchte. Im gleichen Jahre zogen meine Eltern nach Neu-Isenburg b. Frankfurt am Main. 1949 wechselte ich in das Realgymnasium der Stadt über. Dieses besuchte ich bis zum Herbst 1953. Dann zogen meine Eltern nach Schönberg b. Kronberg/Taunus um. Hier wurde ich in das Realgymnasium zu Kronberg/Taunus aufgenommen. Diese Schule habe ich im März 1958 nach bestandenen Abitur verlassen. - Bereits 1955 waren meine Eltern nach Frankfurt am Main verzogen.

Im Anschluß an die Schulentlassung begann ich das Studium der Medizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main. 1959 legte ich die naturwissenschaftliche, 1960 die ärztliche Vorprüfung ab. Bis auf das 7. und 8. Semester, die ich in Tübingen bzw. Marburg verbrachte, studierte ich in Frankfurt am Main.

20. 7. 1964

Wolfgang Ziller.

Meine akademischen Lehrer waren:

In den naturwissenschaftlichen Fächern:

die Herren Professoren

Dr. Czerny, Dr. Giersberg, Dr. Halbsguth,
Dr. Müser, Dr. Royen, Dr. Wieland.

In den vorklinischen Fächern:

die Herren Professoren

Dr. Felix, Dr. Heinz, Dr. Ortmann,
Dr. Starck, Dr. Wezler.

In den klinischen Fächern:

Frau Professor Dr. Weiße

die Herren Professoren

Dr. Amelung, Dr. Artelt, Dr. Bader,
Dr. Bennhold, Dr. Betke, Dr. Bock,
Dr. Braun-Falco, Dr. Dick, Dr. Förster,
Dr. Frey, Dr. Geißendörfer, Dr. Gerchow,
Dr. Güntz, Dr. Heller, Dr. Herrmann,
Dr. Herzberg, Dr. Hoff, Dr. Holtz,
Dr. Huber, Dr. Jürgens, Dr. Kahlau,
Dr. Käser, Dr. Letterer, Dr. Linneweh,
Dr. Meyer, Dr. Mittermaier, Dr. Müller,
Dr. Radenbach, Dr. Rajewsky, Dr. v. Reckow,
Dr. Roemer, Dr. Rotter, Dr. Schoop,
Dr. Schulte, Dr. Schwaiger, Dr. Thiel,
Dr. Ungeheuer, Dr. Zimmermann, Dr. Zutt.

die Herren Dozenten

Dr. Brehm, Dr. Christ, Dr. Hager,
Dr. Herrmann, Dr. Schmidt, Dr. Siess,
Dr. Streicher.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Zur Epidemiologie der Pseudotuberkulose bei Mensch und Tier. (Serologische Typenbestimmung von Erregerstämmen tierischer Herkunft)" im Institut für Zoonosenforschung zu Frankfurt/Main unter Leitung von Professor Dr. G. Schoop mit Unterstützung durch Dr. L. Stoll ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 15. Mai 1963

Wolfgang Ziller

